Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. L. Koslowski

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Heilung schwerer Verbrennungswunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jochem Barckow
aus Wesermünde

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0120

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. L. Koslowski

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Heilung schwerer Verbrennungswunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Jochem Barckow
aus Wesermünde

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. L. Koslowski
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Herrn Professor Dr. Leo Koslowski danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche, geduldige Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Experimente.

Gliederung | Seite

I.Allgemeiner Teil 1

1.)Einleitung 1

2.)Das Bild der Verbrennungskrankheit 2

a.)Das pathologisch-anatomische Bild 2

b.)Das pathologisch-histologische Bild 2

c.)Das histo-biochemische Geschehen und die Toxinentstehung 3

d.)Der Toxinnachweis 7

e.)Die Bedeutung und Wirkung des Histamins 8

f.)Das patho-physiologische Geschehen am Verbrennungsort 1o

3.)Die Wundheilung 1o

4.)Die Wundbehandlung 13

5.)Fragestellung für die eigenen Untersuchungen 16

II.Experimenteller Teil

1.)Das Miniaturschwein als Versuchstier 17

2.)Haltung der Tiere 18

3.)Methodik 18

4.)Vorversuche 19

a.)Methodik 19

Das Verhalten nach schweren,ausgedehnten Verbrennungen von

b.)Serumeiweiß 19

1.)Literaturangaben 19

2.)Ergebnisse 2o

c.)Blutbild 24

1.)Literaturangaben 24

2.)Ergebnisse 25

d.)Gerinnungsstatus 29

1.)Literaturangaben 29

2.)Ergebnisse 29

e.)Elektrolyte 31

1.)Literaturangaben 31

2.)Ergebnisse 31

5.)Hauptversuche 33
Einfluß auf die Wundheilung von
a.)Calcistin 33
1.)Das Medikament in der Literatur 33
2.)Ergebnisse 37
b.)Heparinoid G 3819o 4o
1.)Das Medikament in der Literatur 4o
2.)Ergebnisse 45
c.)Tanderil 5o
1.)Das Medikament in der Literatur 5o
2.)Ergebnisse 55
d.)Ultracorten-H 61
1.)Das Medikament in der Literatur 61
2.)Ergebnisse 69
e.)Trasylol 73
1.)Das Medikament in der Literatur 73
2.)Ergebnisse 79
f.)Lokale Kühlungsbehandlung 83
1.)Literaturangaben 83
2.)Ergebnisse 86
g.)Kontroll-Tiere 91
h.)Mittelwerte aller Ergebnisse 94
6.)Diskussion

III.Zusammenfassung 99

IV.Literaturverzeichnis 1o1

I. Allgemeiner Teil

1. In der Zeit zunehmender Industrialisierung finden immer energiereichere Materialien Verwendung. Die damit verbundene, unausbleibliche Steigerung der Hitzeschäden mag in ihrer Bedeutung erkennbar werden, wenn man sich einige Zahlen vor Augen führt. BAXTER (1) spricht für die U.S.A. jährlich von 6o ooo tödlichen Verbrennungen. HEISTER (2) hält diese Angaben für zu gering und rechnet bei jährlich 7oo ooo Brandverletzten mit einer 1o% Mortalität. 3o-5o% dieser Patienten sind Kinder.

In England und Wales kommen jedes Jahr 1o ooo Kinder wegen Brandverletzungen zur stationären Behandlung, von denen nach NORWICH (3) durchschnittlich 3oo letal verlaufen.

Andere Zahlen nennt MÜLLER (4): In England werden jährlich 15 ooo Brandverletzte stationär behandelt, von denen 75o Fälle letal verlaufen. Für Frankreich lauten diese Angaben: Jährlich 2o ooo Verbrennungsverletzte mit 1 ooo letalen Ausgängen und für die U.S.A. jährlich 7o ooo Brandverletzte, von denen 6 ooo sterben.

Diese Zahlen veranschaulichen, daß es weiterer Anstrengungenbedarf, um die Behandlung Verbrennungsverletzter erfolgreicher zu gestalten.

PHILIPS und COPE (5) sehen die Mortalitätsrate bei schweren Verbrennungen trotz der Fortschritte der Therapie seit 19o5 und die Verschiebung der letalen Faktoren vom Schock auf die Spätkomplikationen wie Pneumonie oder Sepsis unverändert. Als einziger Erfolg der modernen Behandlung wird eine Verlängerung der Überlebenszeit von früher 4,6 auf jetzt 15,7 Tage angegeben.

KOSLOWSKI und REHN (6,7) bejahen dagegen eine Senkung der Mortalität unter der modernen Behandlung gegenüber 192o um das 7-fache. Als Stützung dieser Meinung seien

Zahlen von MOYER (8) angeführt: 1oo% betrug die Morta - lität der Verbrennungen von mehr als 25% der Körper - oberfläche um die Jahrhundertwende, während eine Zu - sammenstellung um 1945 bei gleicher Verbrennung nur eine Mortalität von 5o% ergab. Eine ähnliche Meinung vertreten FARMER und SHANDLING (9).
Von einer gegenüber den Vorjahrzehnten wieder ansteigen- den Mortalitätsquote von 26,1 und 27,8 auf im letzten Jahrzehnt 31,4% berichten HOCHMUTH und ZIFFREN (1o), wobei die Mortalität schwerer Verbrennungen im akuten Stadium weiter gesenkt werden konnte, die des chronischen Stadiums aber anstieg. Als häufigste Komplikation erscheint in diesen Angaben die bakterielle Infektion der Brand - wunden.

2. Bei einer Verbrennung überschreitet die Störung bereits nach kurzer Zeit den lokalen Rahmen des unmittelbar ge - schädigten Gewebes und bedeutet eine Gefahr für den Organismus. Die Bezeichnung " Verbrennungskrankheit " bringt dies zum Ausdruck (REHN 11). Therapeutische An - satzpunkte ergeben sich bei der Betrachtung ihrer Ent - stehungsursachen und deren Folgen.

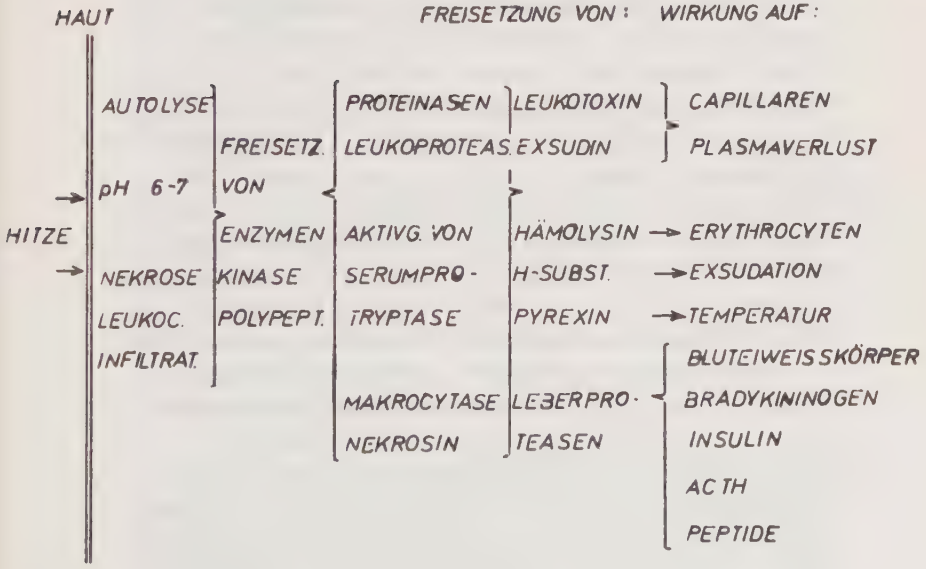
   a.) Lebende Strukturen zeigen sich gegen Wärme empfind - licher als gegen Kälte. Einer Temperatursteigerung über 4o°C sind enge Grenzen gesetzt, wobei Grade über 5o die Atmungsfermente inaktivieren und Tempe - raturen von 7o-8o°C zur sofortigen Koagulation führen (REHN, KOSLOWSKI 12). Dauer und Art der Hitzeeinwirkung sind von großer Bedeutung. Pathologisch - anatomisch zeigen Thermoschäden der Haut und Schleimhaut je nach Schweregrad der Läsion: Hyperaemie mit leichtem Oedem, intra - und extrazellu- läre H_2O - Anreicherung oder eine Koagulationsne - krose und Stase in den tiefergelegenen Gefäßen mit Austritt von eiweißhaltiger Flüssigkeit ins Ge - webe (12).

   b.) Pathologisch - histologisch zeigt sich beim ersten Grad des Wärmeschadens eine Denaturierung des stratum

corneum, Oedem der übrigen Epidermis, Oedem und Hyperaemie im Corium.
Beim zweiten Grad werden gesehen: Nekrose der gesamten Epidermis und einer Teilschicht des Coriums, Exsudat zwischen Epidermis und Corium, entzündliche Infiltrationen und Hyperaemie des Coriums und der Subcutis und beim dritten Grad: Nekrose der Epidermis und des ganzen Coriums mit Zerstörung aller epithelialen Hautanhangsgebilde mit thrombosierten Hautgefäßen und Stase in der Subcutis.

c.) Durch das schlechte Wärmeleitvermögen der Haut fällt unterhalb der erhitzten Haut die Temperatur schnell ab. Dabei entstehen verschiedene Temperaturzonen mit der Ausbildung dreier, biochemisch unterschiedlicher Bereiche.

DAS BIOCHEMISCHE GESCHEHEN IM VERBRENNUNGSGEBIET



GREUER (14) bemühte sich in neuerer Zeit besonders um die Aufklärung der Vorgänge am Ort der Ver - brennung, wobei gerade die Toxinresorption unter - sucht wurde. Oberhalb von 6o - 7o°C werden alle Zellfermente durch irreversible Koagulation zerstört. Diese Zone wird gefolgt von einer Gewebsschädigung ohne Koagulation mit nicht hitzeinaktivierten Fer - menten, wodurch autolytische Vorgänge ablaufen können. Unterhalb von 45°C schließt sich eine Zone mit Übergang in eine von normalen entzündlichen Reaktionen gekennzeichnete Zone an, die lebendes und somit reaktionsfähiges Gewebe enthält.
Nach GREUER (15) befindet sich die " Giftzone " zwischen 45-6o-65°C, einem Temperaturbereich, in dem die Zellen geschädigt und ein Teil der Fermente noch aktiv geblieben sind. Wegen der gleichzeitig gestörten Durchblutung des Verbrennungsgebietes folgt die Nekrobiose der geschädigten Zellen.
Die entstehenden Zelltrümmer und Eiweißkörper werden von den noch völlig intakten autolytischen Fermenten anoxisch (HEILMEYER 16) zu biologisch aktiven Peptiden und Polypeptiden abgebaut. Es sollen dabei Amine wie Indol, Skatol, Putrescin und Cadaverin entstehen, deren quali - und quantitative Zusammensetzung von der Art des geschädigten Gewebes abhängig ist. Eine Ähnlichkeit dieser Amine mit den nach HABELMANN (17) im postoperativen Ver - lauf auftretenden " Noxinen " wird diskutiert.
Im Gewebe befindliche inaktive Vorstufen proteoly - tischer Fermente werden aus irreversibel geschädigten Zellen freigesetzt und durch Aktivatoren in ihre aktiven Formen gebracht, die die Autolyse bewerk - stelligen und für die Entstehung der " Toxine " verantwortlich sind. Diese Aktivierung kann nur in hypoxischem Gewebe stattfinden. Drei proteolytische Fermente können entstehen: Kathepsin, Trypsin und Plasmin (18), die mit Unterstützung bakteriogener

Fermente u.a. die enzymatische Verdauung der verbrannten Hautteile nach NICOLETIS (19) be - werkstelligen.
Um jede Nekrose verschiebt sich der pH - Wert von seinem Normalwert zu einem Stand von 6,8 (FÜRSTEN - BERG 2o), wodurch der Serumtrypsininhibitor un - wirksam wird. Neben einer Inaktivierung der Cyto - chromsysteme der Zellen bei 52°C (PETERS 21) und der Atmungskatalysatoren sehen wir eine Aktivierung der Hydrolasen. In der Zelle entsteht auf diesem Wege ein reduziertes System, so daß die normaler - weise oxydierten Aktivatoren des Kathepsin, nämlich Cystin, Cystein und Glutathion wirksam werden (GREUER 22 und REHN, KOSLOWSKI 23).

BERSEN (24) sieht durch Sauerstoffmangel freige - setzte SH - Gruppen in der Rolle der Enzymaktiva - toren. Die Haut kann eine in ihr vorkommende Protease bis zu einer Temperatur von 7o°C stabil halten, während hitzegeschädigte Haut sehr schnell einen sinkenden Protease - Spiegel aufweist (BELOFF und PETERS 25).
Nach GREUER (26) wird nach einer thermischen Läsion zuerst eine Kinase freigesetzt,wodurch Plasminogen zu Plasmin aktiviert wird,wodurch wiederum weitere biochemische Reaktionen in Gang gesetzt werden sollen. Gewarnt wird vor der Meinung MARKGRAF's(27),nach der dem Plasmin eine entscheidende Rolle zugedacht wird.

Im Verbrennungsgebiet entstehendes Pepton wird von ALLGÖWER(28)für die Aktivierung proteolytischer Fermente verantwortlich gemacht.

GREUER(29)richtet seine Aufmerksamkeit hinsichtlich der Proteasen nicht nur auf das Verbrennungsgebiet , sondern auch auf die Leber,die nach schweren Brand- verletzungen innerhalb weniger Stunden einen Groß- teil der in ihr enthaltenden Proteasen ausschütten soll.Das im Blut vorhandene Anti-Ferment-System soll bei einer derartigen Überschwemmung des Orga -

nismus mit Fermenten seine Wirksamkeit nicht mehr zur Geltung kommen lassen.

Als Folge der eben beschriebenen Vorgänge am Verbrennungsort ergibt sich folgendes:
Bei der Zerstörung der Atmungskette und der Überschwemmung des Organismus mit proteolytischen Fermenten bei gleichzeitigem Vorhandensein eines geeigneten Substrats in Form von durch Hitze denaturiertem Eiweiß entstehen toxische Spaltprodukte.
ROBERTSON und BOYD(3o)finden am Verbrennungsort primäre und sekundäre Proteosen.Das aus zwei Teilen zusammengesetzte Toxin zeigt einen thermostabilen, diffusiblen und neurotoxischen einerseits und einen thermolabilen,kolloidalen und nekrotoxischen Anteil andererseits.Die Erythrozyten sollen die Träger dieser Toxine sein.
UNGAR und DAMGARD(31)bejahen bei Verbrennungen ein Ansteigen der proteolytischen Aktivität im Gewebe. Als Folge ergibt sich eine Aktivierung eines unwirksamen Proenzyms,das die folgenreiche Proteolyse einleitet.In vitro auf unterschiedliche Temperaturen erhitzte Bauchhaut läßt einen der Hitzestärke und -dauer proportionalen Anstieg der Proteolyse erkennen.
PFEIFFER(32),BAHLS(33)und FLÜGEL(34)sprechen von der Existenz eines Neurotoxins,während nach HENSCHEN(35)am Verbrennungsort ein"neurotropes Rösttoxin"mit Angriffspunkt in den Kernen der substantia grisea centralis und des Thalamus opticus entstehen soll.
Temperaturwerte von 7o-8o°C fordern JACKSON und LEE(36), um Plasmaveränderungen mit Auftreten von Niederglobulinen und einer entscheidenden Verschiebung im Albumin/Globulin-Quotienten zu finden.

Die Erkennung der Gifte bereitet große Schwierigkeiten.Ein direkter Angriffspunkt der Proteasen auf die Organe wird angenommen(KELLNER,ROBERTSON 37), nachdem mittels intravenöser Trypsininjektion die-

selben Veränderungen im Myokard wie nach schweren Verbrennungen hervorzurufen gelungen war.
PFEIFFER(38)hält diesen Wirkungsweg ebenfalls für möglich.ALLGÖWER(39)glaubt an die Toxizität der Produkte der hydrolytischen Eiweißspaltung.
Nach FELIX(4o)entstehen sogenannte "wilde Peptide" durch Freisetzung gewisser pharmakologisch wirksamer Peptidkombinationen,die als Bruchstücke komplizierter Aminosäurenkombinationen aufgefaßt werden sollen.Die aktiven Aminosäurengruppen sollen in allen Fällen an Tyrosin gekoppelt liegen.
REHN(41)weist derartige Peptide elektrophoretisch nach.
WERLE(42)gibt als Produkt der Proteolyse die vom Trypsin aus der Globulinfraktion freigesetzten Stoffe Bradykinin und Kallikrein an,die blutdrucksenkend wirken.
Außerdem können durch die Proteasen Renin und Hypertensin entstehen(KOSLOWSKI 43).
Wahrscheinlich sind auch die von MENKIN beschriebenen "Entzündungsstoffe"Leukotaxin,Exsudin und Nekrosin unter diese Proteolyseprodukte zu ordnen(44).

Das erhitzte Eiweiß kann nach einer Verbrennung die sogenannte Autoimmunisierung,die nach Durchbrechung der Immuntoleranz durch exogene Noxen eintritt,analog der Autolysekrankheit,nach sich ziehen.Die Summierung zweckgerichteter Abwehrmechanismen wird in diesem Fall zur Autoaggression des Organismus(HÜNER 45).

d.)Um die Entstehung der Toxine bei Verbrennungen zu beweisen,wird u.a.der Urin brandverletzter Menschen Mäusen i.p. verabreicht,die dann unter den Zeichen der Verbrennungskrankheit versterben.
Dieselbe Wirkung kann mit dem Serum hitzegeschädigter Menschen hervorgerufen werden(HEYDE,VOGT 46).
PFEIFFER(47)berichtet über die steigende Serumtoxizität von leicht bis letal hitzegeschädigten

Kaninchen bei weißen Mäusen.
SIMONART(48)zeigt die Toxizität des Verbrennungsoedems,indem er Oedemflüssigkeit eines verbrannten Frosches in den Lymphsack eines gesunden spritzt, der dann unter den Zeichen eines Verbrennungsschadens verstirbt.Auch in vitro verbranntes oder gekochtes Gewebe und Blut werden zu gleichen Untersuchungszwecken herangezogen(49,5o,51).
Der klassische Versuch zum Toxinnachweis ist der Parabioseversuch,wobei bei möglichst speziesgleichen Tieren z.B.mittels einer Haut-Muskelbrücke eine Gefäßverbindung hergestellt wird und anschließend eines der Tiere thermo-lädiert wird.Die besondere Aufmerksamkeit gilt dabei dem unverletzten Tier(52).
RADVIN und FERGUSON(53)verbinden operativ die venae femorales zweier Hunde und setzen in dem Abflußgebiet der einen Vene des einen Hundes eine Verbrennung,wobei sich bei beiden Tieren dieselben toxischen Erscheinungen einstellen.
PFEIFFER,HEYDE und VOGT(54,55)verbinden die Bauchhöhlen zweier Tiere.Bei der Brandverletzung des einen stellen sich auch bei dem anderen toxische Erscheinungen ein.

e.)Eine wichtige Rolle bei Thermo-Schäden soll das Histamin spielen.Dabei ist der Histamingehalt der Haut von Bedeutung(56),der den hohen Histamingehalt der Brandblasen erklärlich macht.
Auch die verstärkte Dekarboxylierung von Histidin zu Histamin in der Leber muß Beachtung finden(57, 58,59,6o).
STÜTTGEN(61)beschreibt eine Erhöhung des Histamingehalts im Liquor nach Verbrennungen.
Eine Histaminvermehrung im Blut des Versuchstiers sieht HILDEBRANDT(62)nach Kurzwellendurchflutung, Diathermie und Fangogaben.
Bei Verbrennungen sinkt der Histamingehalt der Haut kontinuierlich ab,wobei der Abfluß über die

Oedemflüssigkeit in die Blutbahn verlaufen soll(63). BARSOUM und GADDUM(64)glauben an eine Histaminentstehung in Leber und Niere und berichten über einen maximalen Serumhistamingehalt am 5.Tag post combustionem.Diese Befunde entsprechen nicht den Angaben von KOSLOWSKI(65),der eine Normalisierung der Histaminwerte spätestens 24 Stunden nach der Verbrennung bis oftmals sogar unter die Normalwerte angibt.
Wegen der kurzen Dauer der Histaminvermehrung wird eine entscheidende Rolle des Histamins bei der Entstehung der Verbrennungsfolgen für unwahrscheinlich gehalten(66,67,68,69).
WENSE(7o)macht Versuchstiere gegen hohe Histamingaben unempfindlich und sieht danach keine gesteigerte Widerstandsfähigkeit gegen Verbrennungen,was er als Beweis dafür ansah,daß weder der Verbrennungsschock noch der Spättod als Histaminfolgen anzusehen sind. Versuche,mit Histaminase die Wirkung der im Blut Verbrannter auftretenden Substanzen aufzuheben,verlaufen negativ.
WENSE(71)sieht bei entsprechenden Versuchen die Wirkungslosigkeit von Torantil.

Nicht allein Histamin,sondern dem Histamin verwandte Stoffe,sogenannte H-Substanzen,sollen bei Verbrennungen vermehrt im Blut auftreten(BERNHARD-KREISS 72). Bei Bestrahlungsversuchen mit reiner Wärmeentwicklung kann SCHÖLMERICH(73)im Blut der Versuchstiere H-Substanzen und Adenosinverbindungen im biologischen Test nachweisen,ohne Histamin selbst zu finden.
DRAGSTEDT und MEAD(74)weisen bei ähnlichen Versuchen weder im Blut noch in der Lymphe des Ductus thoracicus vermehrt Histamin nach.
Viele Autoren bestreiten also die Meinung von JÄGER und BÜRKLE DE LA CAMP(75,76),die dem Histamin eine bedeutende Rolle bei der Genese der Verbrennungskrankheit zuerkennen.

f.)Ohne die genaue Analyse der pharmakologisch aktiven Abbauprodukte bleibt auch deren Wirkungsweise teilweise im Dunkeln.KOSLOWSKI(77)sieht folgenden Wirkungsmechanismus für wahrscheinlich an: Angriff der körpereigenen Gifte am Tonus der peripheren Gefäße,an der Durchlässigkeit von Membranen und am Stoffwechsel der Zellen.Die gestörte Permeabilität der Zellmembranen läßt das Gleichgewicht der Ionenverteilung durch die Autolyseprodukte durcheinandergeraten.Wasseraufnahme mit Mitochondrienverquellung und damit verbundener Funktionseinbuße scheinen die Folgen auf zellulärer Ebene zu sein.
ZINCK(78)gibt als Folge der Wirkung der körpereigenen Gifte hinsichtlich der Organe an:Verquellung der kleinen Gefäße,Nekrosen und disseminierte Zelluntergänge wie z.B. im Myokard,Gehirn und Leber. Verantwortlich mach ZINCK dafür die allgemein erhöhte Gefäßpermeabilität mit Eiweißaustritt und generalisierter seröser Entzündung.
Diese Befunde werden von BLÜTHGEN(79)bestätigt,aetiologisch aber anders gedeutet,indem die Toxinaemie allein dafür verantwortlich gemacht wird.
Bei BÜCHNER(8o)werden die Parenchymschäden als Folge einer durch die Toxine entstandenen Hypoxie gedeutet.
GREUER(81)findet bei den unterschiedlichen Meinungen eine einleuchtende Erklärung.Bei jeder Verbrennung entstehen unspezifische Toxine.Dabei handelt es sich um Eiweißabbauprodukte mit bestimmten pharmakologischen Wirkungsweisen.Bei schweren Verbrennungen überschreitet die Toxinmenge die auch mit ärztlicher Hilfe nicht kompensierbare Quantität mit Kreislauf- und Stoffwechselstörungen.

3. Wundheilung und Entzündung stellen Bindegewebsprozesse dar,an denen alle drei Bestandteile des Bindegewebes-Zellen,Fasern,Grundsubstanz-beteiligt sind. Im Ablauf der Wundheilung und Entzündung sind Ab-und Aufbauprozesse zu unterscheiden,die sich zeitlich

jedoch nicht streng voneinander trennen lassen. Unmittelbar nach Beginn der Entzündung findet man vor feststellbaren morphologischen Veränderungen im lädierten Bezirk eine primäre Azidose bis zu pH-Werten von 6.Diese Primärreaktion ist unabhängig von der Verletzungs-oder Entzündungsursache.Ausmaß und Dauer dieser Gewebsazidose werden nicht allein durch primäre Glykogenolyse und sekundäre,gesteigerte Glykolyse bedingt,sondern auch durch Veränderungen der normalen Eukolloidalität des Bindegewebes,der sogenannten Grundsubstanz-Entmischung.
Bei dieser Grundsubstanzentmischung zerfallen die unterschiedlich langen Mukopolysaccharid-Proteinkomplex-Reihen und -Ketten mit folgenden Desaggregationen und Depolymerisationen mit Muko-und Proteolysen unter allgemeiner Wasserauf- und -zunahme.
Eine echte Zunahme der Mukopolysaccharide folgt erst später.Bei jeder Entzündung bzw.Wundheilung zeigen sich nebeneinander in den ersten 6o Minuten gesteigerte ana-und katabole Prozesse.
Bei Menschen und Säugetieren findet der Kollagenabbau wegen des Fehlens einer spezifischen Kollagenase in zwei Schritten statt: 1.Denaturierung des gegen bei Entzündung und Wundheilung wirksam werdenden mechanischen,chemischen und thermischen Moments empfindlichen Kollagens und 2.Abbau des denaturierten Kollagens durch die ubiquitären Proteasen wie Trypsin,Chymotrypsin,Fibrinolysin und Kathepsin.Die katabolen Prozesse erleben mit dem Abbau von Grundsubstanz und Fasern,Exsudation,Fibrinabscheidung, Leukozytose,Aktivierung und Neubildung von Fermenten in den emigrierten Leukozyten und in den ortsständigen,aktivierten Bindegewebszellen ihren Höhepunkt.Mit der Fermentaktivierung und -synthese sehen wir in diesem Stadium bereits anabole Prozesse.

Der erste Schritt der Neubildung im Granulationsgewebe ist die Synthese der Grundsubstanz.Die Faserbildung folgt später.

An der Rattenhaut setzen 3o Minuten nach Wundsetzung Grundsubstanzbildungsprozesse ein,charakterisiert durch eine mehrfache Steigerung des ^{35}S-Sulfateinbaus sowie des Sauerstoffverbrauchs.Dabei lagert zu einer bestimmten Zeit nur ein gewisser Prozentsatz der Fibroblasten ^{35}S-Sulfat zur Mukopolysaccharidsynthese ein.Unterstützung erfahren diese Zellen vom Endothel und Perizyten.
Das Bindegewebe reagiert im Gegensatz zur Anschauung von der Stoffwechselträgheit des Bindegewebes sehr rasch auf jeden Reiz(LINDNER 82).

KOSLOWSKI(83)unterscheidet bei der Wundheilung 3 Phasen,nämlich die Abräum-,Proliferations-,Zell- und Faserreifungsstadien.Lokal sieht der Autor die erste Exsudation 1o-4o Minuten nach der Wundsetzung. Histamin,Serotonin und Bradykinin zeichnen dafür verantwortlich.Der zweite Exsudationsschub erfolgt nach o,5 bzw. 1,5 Stunden und dauert bis zur 6.oder 7.Stunde post combustionem,wobei als Mediatoren proteolytische Enzyme aus zerfallenen Zellen in Frage kommen.Bakteriengifte können diese Exsudation verlängern.
In der Abräum-und Oedemphase erfolgt die Entmischung und Auflösung der Grundsubstanz,Faserzerfall,Hyperaemie und Leukozytendiapedese neben Fibrinabscheidung.Die Mitoserate im Wundgebiet steigt am 2.Tage. Gleichzeitig entstehen Fibroblasten aus Blutmonozyten.
In der sich am 4.-5.Tag anschließenden Proliferationsphase sezernieren die Fibroblasten hexosaminhaltige saure Mukopolysaccharide,in deren Zement die Protofibrillen von Fibroblasten abgesondert werden.
Am 6.-1o.Tag nach der Läsion beginnt die Faserreifung.Das ausgefällte Fibrin kontrahiert sich,das Granulationsgewebe verliert Wasser und die Epithelisierung beendet die Wundheilung.
Als fördernde Faktoren gelten dabei:Eiweißzufuhr, Vitamin C(ohne das die Reifung der kollagenen Fasern unterbleibt,weil die Fibroblasten statt der sauren sulfathaltigen Mukopolysacchariden nur Hyaluron-

säure bilden können),Butazolidin,Durabolin,Dextran, Glukosamin,Glutamin,Tetracyclin,Reverin,Vitamine A,B und D,STH und hyperaemisierende Medikamente. Pulverisierter Rinderknorpel und gewebsfreundliche Kühlfarben sollen ebenfalls die Wundheilung unterstützen.
Unter den hemmenden Einflüssen und Medikamenten steht die Steroidbehandlung an erster Stelle.Außerdem kommen hinzu:Antikoagulantien,Antibiotika,Thyroxin, Vitamin E,Stoffwechselstörungen,Hypothermie,O_2-Überdruck(durch Vasokonstriktion?).
Keinen Einfluß haben in diesem Zusammenhang Zytostatika,Röntgen-und Ultraviolette-Strahlen.

Der Heilungsvorgang wird nach MOHR(84)maßgeblich bestimmt vom Gewebsalter,der spezifischen Regenerationsfähigkeit des verletzten Gewebes,dem Differenzierungsgrad der einzelnen Zelle sowie dem Grad der Erhaltung der Gewebsstruktur.Unter den Wundheilungsstörungen werden von dem Autor an erster Stelle Infektionen,folgend Nebennierenhormone, Vitamin-C-Mangel und entzündliche Hemmung.

4. Unterschiedlich sind die Vorschläge zur Behandlung von Verbrennungswunden.
Das Für und Wider die offene Wundbehandlung wird oft diskutiert.Während u.a.GEORGIADE,LUCAS und GARRETT(85)den Vorzug der offenen Behandlung einräumen,entscheiden sich CASON,JACKSON,LOWBURRY und RICKETTS(86)dagegen.KOSLOWSKI(87)sieht in der Freiluftbehandlung ein Mittel,um die Infektion einzuschränken.

Die Vorschläge zur Deckung großer Hautdefekte reichen von Berichten über die erfolgreiche Anwendung eines alloplastischen Hautersatzes aus tierischem Kollagen (WANKE,GRÖZINGER,HARTMANN 88),über die guten Ergebnisse mit konservierter Haut,die durch Gefrier-

trocknung,Cialitbehandlung oder Kühlung bis -196°C hergestellt ist,die Anwendung dünner Scheiben eines offenen porösen Polyvenylalkoholschwamms(9o,91)bis zur Nekroseabtragung in hyperchloriertem Bad und Deckung mit devitalisierter Haut in Kombination mit Eigenhaut(92).

LARSON(93)lehnt die primäre Exzision bei Verbrennungen von mehr als 3o% der Körperoberfläche außer bei Kindern ab,weil dadurch keine signifikante Senkung der Mortalität erzielt werden kann.
BOLES(94)schlägt bei scharf begrenzten,sicher drittgradigen Verbrennungen von weniger als 2o% der Körperoberfläche Exzision am 3.oder 4.Tag vor und nach 2-tägiger lokaler Kochsalzbehandlung Deckung mit dicken Hautlappen.Ausgenommen von diesem Vorgehen bleiben Verbrennungen im Gesicht und Nacken.Bei ausgedehnteren oder unscharf begrenzten Brandwunden bleibt das Vorgehen mit schonenden Debridements und Transplantation nach frühestens 21,spätestens 3o Tagen zurückhaltender.
KOSLOWSKI(95)wendet bei tiefen Verbrennungen vom 5.Tag das chemische Debridement an und schlägt nach vollständiger Reinigung unverzüglich die plastische Deckung vor.
MARKGRAF(96)sieht in der abwartenden Therapie keinen Vorteil und schlägt die schnelle Abtragung der Nekrosen vor.
TAYLOR,PUGSLEY,ROSE und SWITZER(97)exzidieren bei operationsfähigem Zustand des schwerstverbrannten Patienten nur Nekrosen einer Körperregion in einer Sitzung und decken mit Auto- oder Homoiotransplantaten.Dieses Vorgehen bringt bei schwersten Verbrennungen keine Senkung der Mortalität mit sich.
THIELEN(98)führt nach Beseitigung der Nekrosen in hyperchloriertem Bad am 14.-21.Tage post combustionem die Deckung mit devitalisierter Haut

in Kombination mit Eigenhaut durch.

TRUCKENBRODT(99)verwendet bei der konservativen Lokalbehandlung zur Infektionsverhütung Nebacetin-Puder.
SCHMORANZER(1oo)sieht bei der Behandlung mit 1o% Wasserstoffsuperoxyd-Puder rasche Granulation und Epithelisierung.Die O_2-Abspaltung soll dabei den lokalen Sauerstoffmangel günstig beeinflussen.
CASON(1o1)hält folgende Lokalbehandlung für die beste:o,5% Silbernitrat und Plastikisolatoren.
MIR und BENEDITO(1o2)lösen die Nekrosen von Brandwunden mit einem phosphorsäurehaltigem Gelee(pH 2), das das Wachstum von Proteus vulgaris und Pseudomonas aeruginosa verhindert.Klinisch kommt es unter dieser Behandlung oft zu einem Temperaturabfall.Die Re-epithelisation erfolgt auf Grund der ausgebliebenen bakteriellen Zerstörung der Hautanhangsgebilde schneller.
TAUBERT(1o3)hemmt die lokale Exsudation durch die chemische Koagulationsbehandlung mit Tannin und Merchurochrom.
PRUDEN(1o4)erzielt mit dem Aufbringen von pulverisiertem Knorpel eine bis zu 5o% reichende Verbesserung der Wundheilung.
Die Anwendung einer bakteriostatischen Paste aus 1oo ml 5% Agar-Agar in physiologischer NaCl-Lösung, 1oo ml Eigencitratblut sowie 2,5 ml 2o% $CaCl_2$ mit dem Zusatz eines ausgetesteten Antibiotikums empfiehlt SINKEVICH(1o5).
Puder aus 1% AndantoI, o,47% Neomycinsulfat mit einer Grundsubstanz aus polymeren,oberflächenaktiven und filmbildenden Stoffen findet Anwendung bei AHNEFELDT,ALLGÖWER,CONTZEN und ROTH(1o6),die auf diesem Weg eine Infektion weitgehend verhindern und gleichzeitig mit dem im Puder vorhandenen Lokalanaesthetikum die nervöse Komponente des Schocks beeinflussen.

KOSLOWSKI(1o7)benutzt zur oberflächlichen Nekroselösung Fibrolan,Kollagenase und NaCl.
Indometacin hat nach Angaben von STRUCK,HERNANDEZ-RICHTER(1o8)einen günstigen Einfluß auf die reparative Wundheilungsphase durch Eingriff in den Kollagenstoffwechsel.

5. Die Verschiebung der Letalitätsfaktoren früherer Jahre,nämlich den heute oftmals beherrschbaren Kreislaufkomplikationen in den ersten Tagen post combustionem,auf die in der heutigen Zeit oft unbeeinflußbaren Spätkomplikationen,der Infektion der Verbrennungswunden,ist bereits erwähnt(5,1o).
ARTZ und ARONS(1o9)halten eine Infektion bei großflächigen Verbrennungen für unausbleiblich.
GLOOR(11o)gibt als häufigste Todesursache in den ersten 1o Tagen post combustionem Lungenkomplikationen und im weiteren Wundheilungsverlauf die Sepsis an.Die Gefahr einer Wundinfektion besteht in einer fortschreitenden Thrombosierung der subpapillären Arterienplexus,wodurch es zu einer rasch fortschreitenden Nekrose kommt.(ORDER,MASON,WALKER,LINDBERG, MONCRIEF 111)
Im Granulationsgewebe entsteht ein enzymatischer Block im Embden-Meyerhof-Zyklus bei erhaltenem Krebs-Zyklus.Für den Menschen wird nach HAYASCHI, BLOCKER und NOWINSKI(112)eine Verlängerung dieses Blocks durch Wundinfektion diskutiert.
Zur weiteren Senkung der Mortalitätsrate bei schweren Verbrennungen müssen die Spätkomplikationen besser beherrscht werden können.Eine schnellere Abheilung der Brandwunden würde die Infektionsgefahr verringern.
Die folgenden Untersuchungen sollen sich deshalb beschäftigen mit
den Möglichkeiten,medikamentell eine günstige Beeinflussung der Heilung schwerer thermischer Hautläsionen zu erzielen.

II. Experimenteller Teil

1. Als Versuchstiere dienen Miniaturschweine aus dem Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen.
Dabei soll unter dem Begriff"Miniaturschwein" definitionsgemäß die Miniatur-Ausgabe eines normal gebauten und wohlproportionierten Hausschweins verstanden werden.Dieses Züchtungsprodukt aus einem vietnamesichen Hängebauchschwein mit genetisch fixiertem Zwergwuchs,großer Frühreife und Fruchtbarkeit und einem im Hormel-Institut gezüchtetem Miniaturschwein mit variablem Größenwuchs und guter Umgänglichkeit und einem in Deutschland veredelten Landschwein und zum Schluß einem vietnamesichen Hängebauchschwein von überwiegend weißer Farbe und noch extremerem Zwergwuchs als alle bisher verwendeten Ausgangspopulationen bringt eine Reihe von Voraussetzungen mit,die es als Versuchstier für die biologische Forschung interessant erscheinen läßt:
a.)Als Omnivore weist das Schwein größere ernährungsphysiologische Übereinstimmung mit dem Menschen auf als Fleischfresser und Nager,wenn das auch keineswegs eingeschränkt für die einzelnen Schritte im intermediären Stoffwechsel und damit für den Bedarf an essentiellen Stoffen gelten mag.
Auch im Hinblick auf die Funktion des Kreislaufs, auf Bau und Funktion der Haut sowie auf die Empfänglichkeit für bestimmte Krankheitserreger scheinen gewisse Ähnlichkeiten zu bestehen.

b.)Psychologische Momente kommen hinzu,da Hund und Katze infolge ihrer engen Verbindung zum Menschen nur ungern bei Verbrennungen als Versuchstiere verwendet werden.

c.)Nicht zu vergessen bleibt der Vorteil der Miniaturschweine wegen ihrer Größe und ihres geringen Futterbedarfs.

2. Die Haltung der Tiere erfolgt nach der Verbrennung isoliert in Holzboxen ausreichender Größe,nachdem während der Vorversuche ein nach der Verbrennung noch narkotisiertes Miniaturschwein von seinen Artgenossen an den Brandwunden angefressen wurde.
Alle Tiere erhalten das gleiche Futter,das aus Klinikabfällen besteht und das Gewicht der Tiere von anfangs 15 kg auf 4o kg steigert.Wasser steht den Tieren während der Versuche in ausreichenden Mengen zur Verfügung.
Bei dieser Haltung zeigen sich alle Tiere lebhaft.

3. Für die Versuche stehen acht Miniaturschweine zur Verfügung.Jedes Tier steht nach der Verbrennung 3o Tage unter der Behandlung mit jedem der später angeführten Medikamente.Zwischen den Versuchsreihen stehen den Tieren 4 Wochen Erholung zu.Durch diese Versuchseinteilung werden unterschiedliche Reaktionsweisen der Tiere und die damit verbundene Beeinflussung der Ergebnisse ausgeglichen.

Als Verbrennungsgeräte stehen zwei Stempel zur Verfügung.Während der Vorversuche kommt ein 5x1o cm großer,in einem Ölbad auf 2oo°C erhitzter Metallstempel zur Anwendung.
Nach den "Eichversuchen" wird ein mittels eines Kapillarrohrthermostaten auf konstant 2oo°C erhitzter 5x13 cm großer Metallstempel benützt.

Die anfangs geplante Narkotisierung der Tiere mit Nembutal i.v. und anschließender Aethertropfnarkose muß wegen der schwierigen vena jugularis-Punktion während der Hauptversuche auf die Aethertropfnarkose umgestellt werden.Dazu werden die Tiere mittels einer hinter den Oberkiefereckzähnen befestigten Schlaufe an einen Wandhaken gebunden.Die Verbrennung erfolgt nach Erzielen eines tiefen Narkosestadiums und Enthaarung der Flanken mit einer Haarschneidemaschine mit anschließender Befeuchtung der Haut durch leichtes Aufdrücken des Verbrennungsstempels auf die

präparierte Stelle,wobei auf das gleichmäßige Aufliegen der gesamten Stempelfläche geachtet wird. Nach der Verbrennung wird die Brandverletzung in ihrer flächenhaften Ausdehnung erfaßt.Auf aufgelegte Klarsichtfolien werden mit einem Filzschreiber die Wundränder durchgezeichnet.Bei der Kontrolle der Wundheilung wird ähnlich verfahren.Die Ergebnisse werden auf Millimeterpapier übertragen und mit einem Planimeter der Firma Otto ausgemessen. Zur Kontrolle der Ergebnisse werden von allen Wundheilungsstadien Farbfotos angefertigt,wobei der Abstand Kamera-Objekt 2o cm beträgt.

4. Zur Abgrenzung des genauen Arbeitsbereichs und zum Vergleich der tierischen mit der menschlichen Reaktionsweise auf schwere Brandverletzungen werden folgende Versuche den eigentlichen Untersuchungen vorangestellt:
a.)Zwei Tiere mit einem Gewicht von 13,9 bzw. 16,3 kg werden mit einem 5o cm^2 großen,auf 2oo°C erhitzten Metallstempel über 5o% der Körperoberfläche nach vorheriger Enthaarung drittgradig verbrannt.Über 9 Tage werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

b.)Serumeiweiße

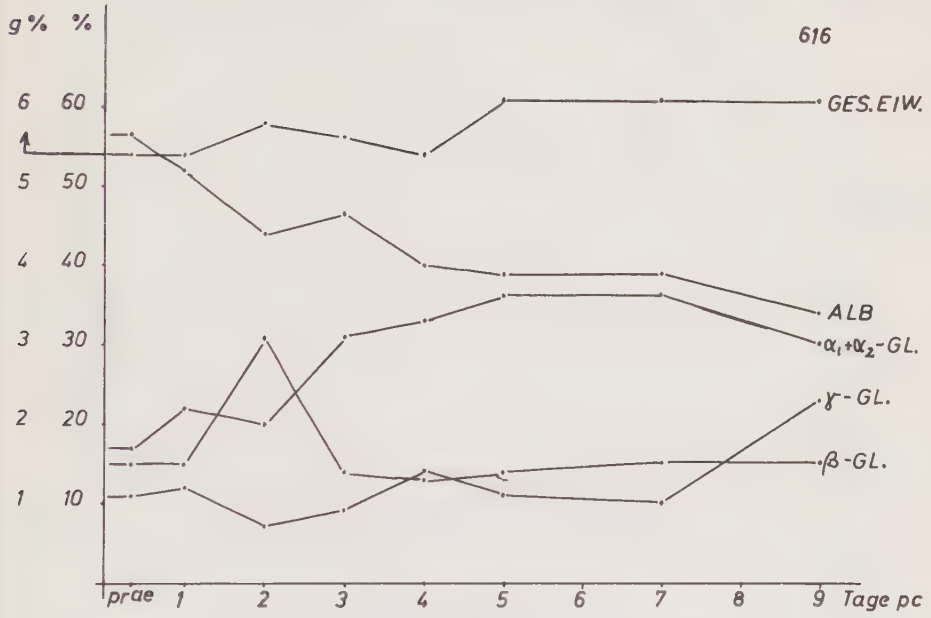
1.)SWANK et all.(113)berichten über einen Abfall der Gesamtproteine nach dem Verbrennungstrauma. Nach MARKLEY(114)verläuft der Plasma-und damit der Eiweißverlust proportional der Verbrennungsfläche.Bei schweren Verbrennungen sieht STENBERG(115)eine Verminderung der Gesamtalbumine und -proteine um 2o%.BIRKE(116)bestätigt diese Angaben und stellt ebenfalls eine Beziehung zwischen Verbrennungsfläche und Albuminelimination aus dem Serum fest.Das in den Brandblasen gespeicherte Albumin zeigt keine bedeutende Resorption durch die Zirkulation. Der Albuminspiegel soll auch 5 Wochen post combustionem seinen Ausgangswert noch nicht wieder

erreicht haben.
Der Eiweißgehalt der Extravasate beträgt bei thermischen Läsionen 3-5 g%(EYSELL 117).
Proportional zur Schwere der Combustio erfolgt der Albuminabfall und Globulinanstieg,wobei anfangs die alpha$_2$- und später die gamma-Fraktion die größte Rolle spielen.REHN und KOSLOWSKI(118)sehen als Erklärung für den Albuminsturz auch die gestörte Leberfunktion an,während SCHUMACHER(119)eine Beziehung zwischen dem Anstieg der alpha$_2$-Globuline und der Schwere des Traumas herstellt.Zusätzlich kommt es durch die vermehrte Glukokortikoidausschüttung zur Glukosebildung aus körpereigenem Eiweiß(REHN und KOSLOWSKI 12o).
Der Plasmaverlust kann nach WILMS(121) pro die 4-5 Liter mit einem Proteinverlust bis zu 56g betragen.
Die"Albuminurie" bleibt nach SCHÜRMANN(122), EPPINGER(123) und RÖSSLE(124) nicht allein auf den Verbrennungsort beschränkt,sondern bezieht sich auf den gesamten betroffenen Organismus. Versuche mit radioaktiven Eiweißsubstanzen können diese Meinung nicht festigen.
Der hohe Eiweißverlust Verbrennungsverletzter wird bei BORST(125)in den ersten 4 Wochen mit täglich 15o-3oo g Eiweißzufuhr kompensiert.

2.)Bei dem Tier 616 werden mit 14 Stempeln à 5ocm^2 von anfänglich 2oo^{o}C mit einer Auflagedauer von einer Minute über 5o% der Körperoberfläche drittgradig verbrannt,nachdem das Tier vorher mit Nembutal und Aether narkotisiert wurde.

Das Gesamteiweiß steigt unter geringen Schwankungen von anfänglich 5,4 mg% auf 5,6 mg% nach 1o Tagen.Dabei fallen erwartungsgemäß die Albumine von 57% stufenweise auf 32% nach 1o Tagen.

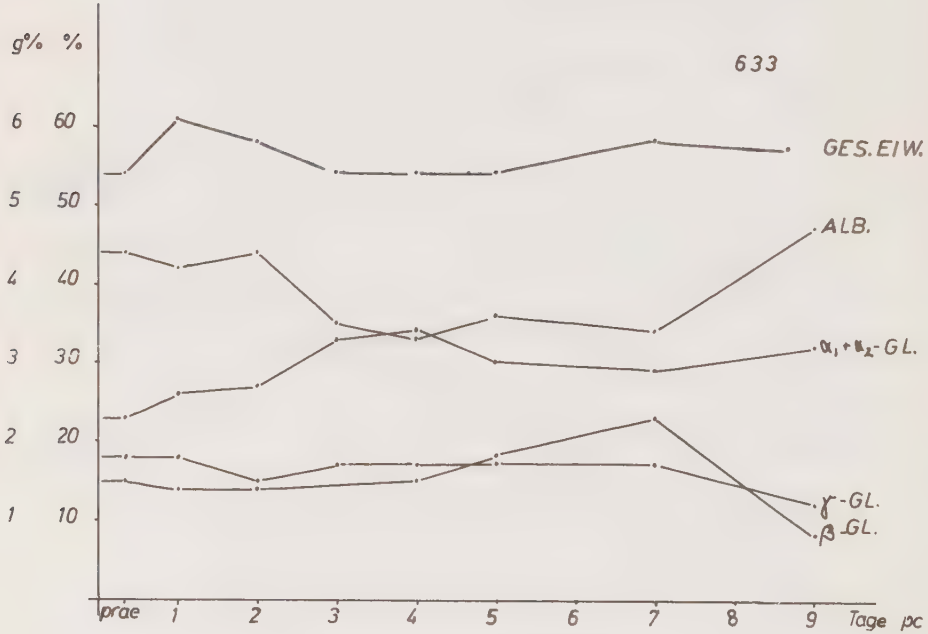
Die alpha$_{1+2}$-Globuline steigen bis zum 1o.Tag von 17 auf 3o%.Die beta-Globuline verhalten sich abgesehen von einer auffälligen Erhöhu ng auf 31% am 2.Tag konstant auf einem Spiegel von 15%,während die gamma-Globuline von anfänglich 11% auf 5% am 2.Tag abfallen,um nach 1o Tagen wieder 23% zu betragen.



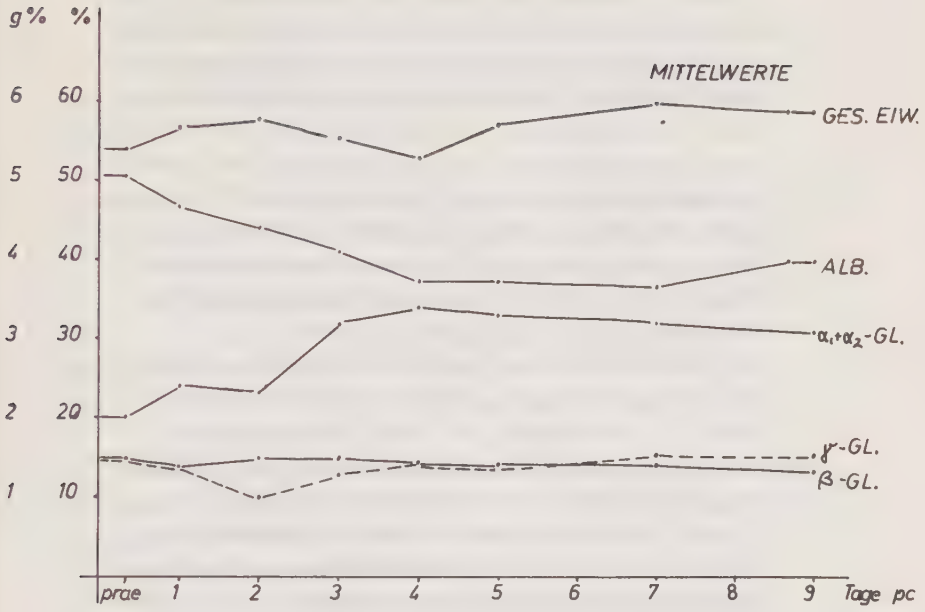
Verhalten der Serumproteine

Bei dem Tier 633 werden drittgradige Verbrennungen von ca.5o% der Körperoberfläche mit 8 Stempeln à 5ocm^2 von 2oo°C mit einer Auflagedauer von 3,5 Minuten nach vorheriger Vollnarkose gesetzt.

Auch hier sehen wir eine leichte Gesamteiweißerhöhung,einen Albuminabfall,Erhöhung der alpha$_{1+2}$-Globuline,einen beinahe konstanten beta-Globulinspiegel und einen gamma-Globulin-Anstieg.



Verhalten der Serumproteine



Verhalten der Serumproteine
(Mittelwerte)

c.)Blutbild

1.)Hitzegeschädigtes Blut wird nach SCHUBOTHE(126) intravital überstürzt abgebaut mit der daraus resultierenden Gefahr eines hämoglobinurischen Schubs.STENBERG(127)gibt bei Verbrennungen von 1o% der Körperoberfläche die Verminderung des Plasmavolumens mit 32%,die des Blutvolumens mit 22% bei einem fortschreitenden Erythrozytenverlust bis zum 7.Tag post combustionem von 25% an. Bei zweitgradigen Verbrennungen von 35% der Körperoberfläche sieht HEGEMANN(128)einen Zerfall von 1o% der Erythrozyten durch Frühhämolyse, woneben RICKMERS(129) einen weiteren Verlust durch petechiale Blutung,Gefäßdilatation und Stasen am Verbrennungsort annimmt.
EYSELL(13o)gibt den maximalen Erythrozytenverlust bei schweren Verbrennungen mit 8% an.
REHN und KOSLOWSKI(131)sehen ebenfalls bei drittgradigen Verbrennungen unter dem Verbrennungsort Stase in den Gefäßen mit ihren Folgen. Durch Verklumpung der roten Blutkörper in den Kapillaren am Ort der thermischen Läsion entsteht das sogenannte Sludge-Phänomen.Die Erythrozyten erfahren dabei strukturelle Veränderungen in Form von Sphärozytose.Außerdem wird die osmotische und mechanische Resistenz herabgesetzt(BERNSTEIN 132).
SAMES(133)berichtet bei ausgedehnten Verbrennungen von einer bis zu 43%-igen Zerstörung der Erythrozyten ,ein Ergebnis,das von BAKER und ROVIT(134)mit eigenen Ergebnissen von 8-1o% nicht bestätigt werden kann.
Das Maximum der Erythrozytenveränderungen findet HILGENFELDT(135)schon nach einer halben Stunde nach der Läsion.Nach 6 Stunden werden diese Veränderungen bereits geringer.
Der Erythrozytenverlust wird wegen des erniedrigten Serumeisens und der toxischen Knochenmarksschädigung nur langsam ersetzt(DUESBERG 135).

Bei der Beurteilung des Erythrozytenverlusts beachte man die durch den Plasmaverlust bedingte Bluteindickung, die ROSENTHAL(136) einem Erythrozytenanstieg auf 8-12 Mill./ccm sehen läßt.

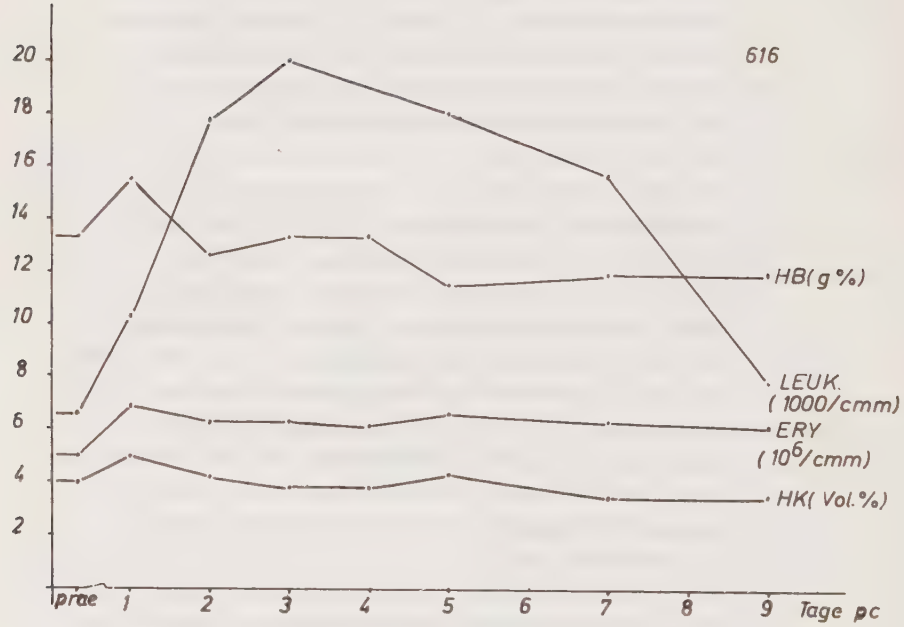
In der sogenannten Resorptionsphase am 2.-3.Tage nach der Verbrennung erfolgt ein Absinken des Hämatokrits, Hämoglobins und der Erythrozyten (EWIG 137).

Die Veränderungen des weißen Blutbilds entsprechen denen einer Entzündung. Die Leukozyten steigen mit einer deutlichen Linksverschiebung der Neutrophilen zu sehr hohen Werten. In schweren Fällen tritt als Ausdruck des Schocks eine Leukopenie auf (HEILMEYER und BEGEMANN 138, SCHILLING 139, PFEIFFER 14o, ZINCK 141).

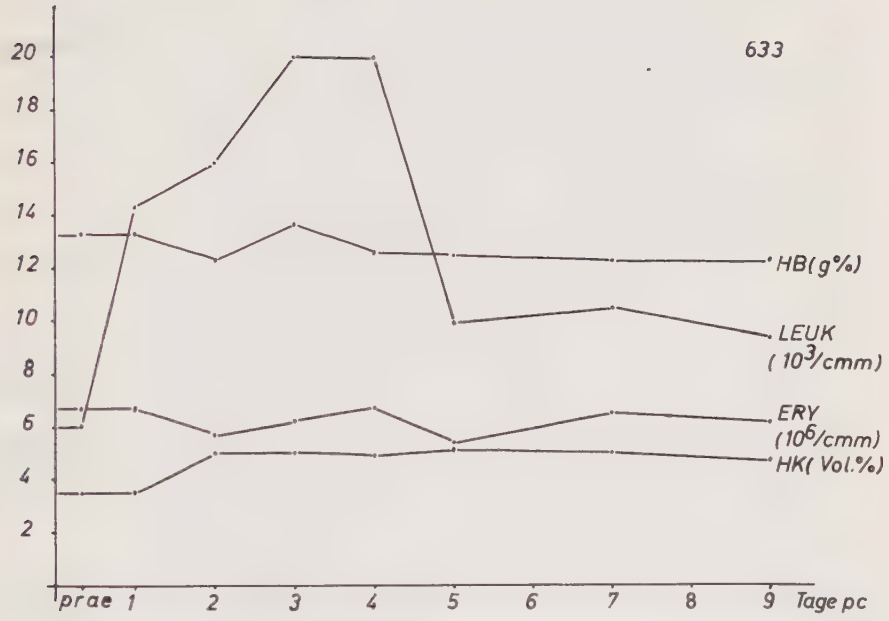
2.) Die bei den Tieren 616 und 633 unter den oben angeführten Bedingungen durchgeführten Untersuchungen ergaben folgendes:
Das Tier mit der größeren Oberflächenläsion zeigt den erwarteten Anstieg von Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Hämatokrit in den ersten beiden Tagen nach der Verbrennung sehr deutlich, um in der "Resorptionsphase" den Abfall der erwähnten Werte zu bringen. Dabei ragt die Erythrozyten um 25% nach 1o Tagen heraus, während das Hämoglobin nach der gleichen Zeit um mehr als 1o% gesunken ist.
Bei dem Tier mit der geringeren, dafür aber tieferen Oberflächenläsion kommt es nur auf Seiten der Hämatokritwerte zu Eindickungserscheinungen in den ersten beiden Tagen nach der Läsion, während gleichzeitig der Abfall der Erythrozyten bzw. des Hämoglobins 16 bzw. 1o% beträgt.
Die tiefere, einen geringeren Oberflächendefekt setzende Brandverletzung übt demnach einen

schädigenderen Einfluß auf Erythrozyten und Hämoglobin aus als eine in der Ausdehnung größere,in der Tiefenwirkung geringere Thermoläsion.

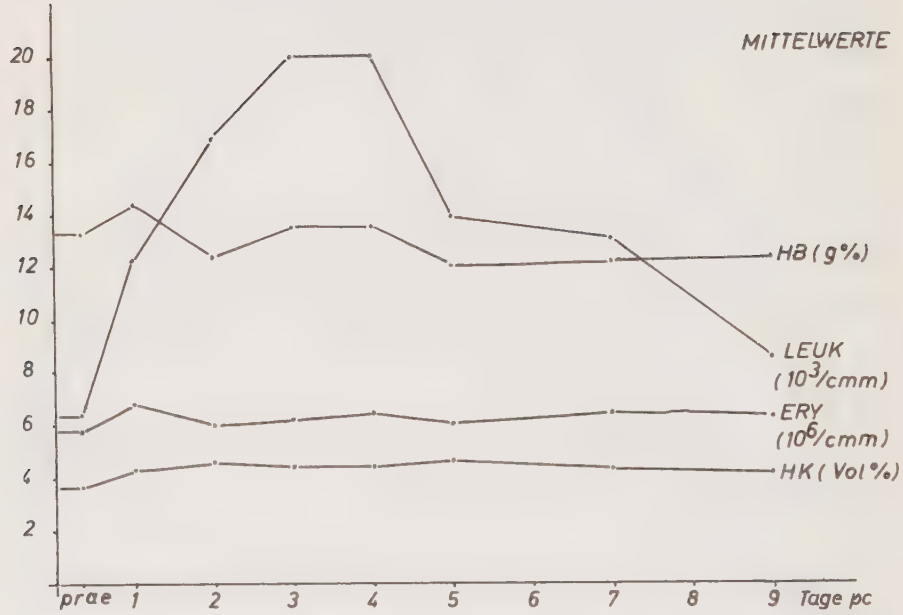
Das weiße Blutbild zeigt bei beiden Tieren vom 3.-5.Tag nach der Verbrennung den höchsten Gipfel mit einer Erhöhung bis 150%,die nach 10 Tagen nur noch 25 bzw. 45% beträgt.



Verhalten von Erythrozyten,Leukozyten,Hämoglobin und Hämatokrit nach schwerer Verbrennung



Verhalten von Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin und Hämatokrit nach schwerer Verbrennung



Verhalten von Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin und Hämatokrit nach schwerer Verbrennung (Mittelwerte)

d.)Gerinnungsstatus

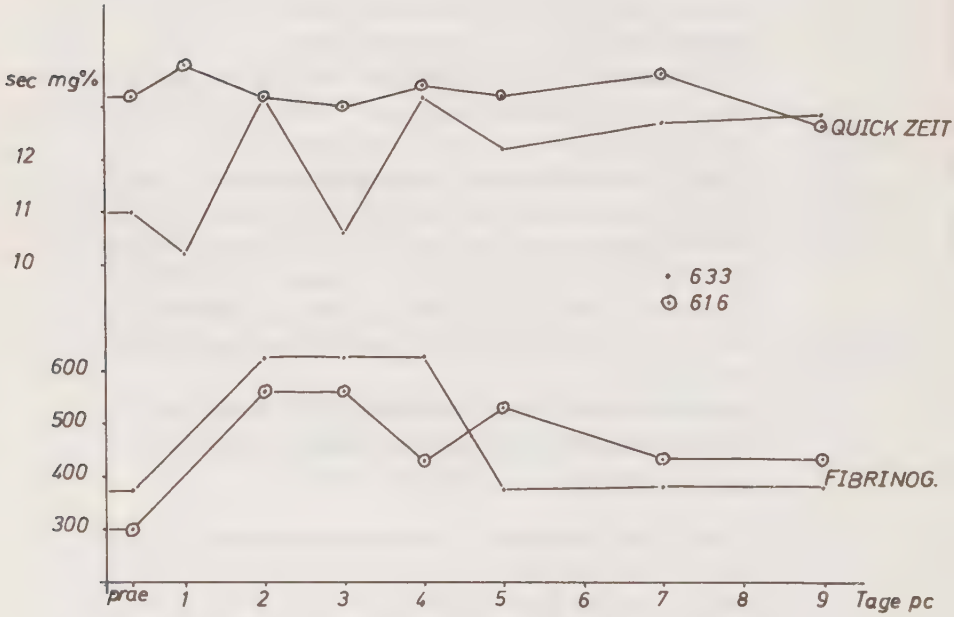
1.)Einflüsse auf die Blutgerinnung nehmen die nach RICKMERS(142)bei vorhandener Gefäßdilatation unterhalb des Verbrennungsorts sich abspielenden Gerinnungsvorgänge.
Durch die Hitzewirkung kommt es über Gefäßschäden,Erythrozytenverklumpung und Thrombozytenagglutination zur Thrombenbildung.Im strömenden Blut verringert sich die Thrombozytenzahl.
Bei experimentellen Brandverletzungen ist die Gerinnungsneigung des Bluts herabgesetzt.In späteren Stadien ist die Gerinnungsneigung durch Kompensationsvorgänge vergrößert.Häufige Embolien und Thrombosen komplizieren das Krankheitsbild(REHN und KOSLOWSKI 143).
1889 machte WELTI Thrombosen für den Verbrennungstod verantwortlich,eine Annahme,die heute mit Sicherheit als widerlegt gilt.
Nach experimentellen Verbrennungen geben auch STUCKE(145)und PFEIFFER(146)eine herabgesetzte Gerinnungsneigung bei verlängerter Prothrombin- und Rekalzifizierungszeit an.Nach RISAK(147) fehlt das Fibrinogen völlig.BUND und GREEN(148) vermissen lediglich eine deutliche Zunahme der Fibrinolyse.
KOSLOWSKI(144)gibt am Ende der ersten Woche post combustionem einen dreifachen Fibrinogengehalt des Bluts an.

2.)Unter den bekannten Versuchsbedingungen ergeben sich folgende Werte:
Die Quick-Zeit zeigt bei dem Tier 633 sofort nach der Traumatisierung grobe Schwankungen, um sich gegen Ende der Versuchsdauer um 15% zu verlängern.Das Tier 616 kann seine Werte beinahe ausgeglichen gestalten,bis am 9.Beobachtungstag eine 4,5%-ige Verkürzung sichtbar wird.

Der Fibrinogenspiegel beider Tiere steigt konstant bis zum 2.Tag um 7o%.Eine Normalisierung dieser Werte tritt bei dem Tier 633 ab dem 5.Tag auf,während bei dem anderen Schwein am 9.Tag noch eine Steigerung um 43% auffällig ist.

Die Fibrinolyse zeigt bei allen Versuchen keine meßbaren Veränderungen.

Der Rest-N -Gehalt des Serums weist am 1. bzw. 2.Tageine Erhöhung einmal um 8,4 mg%,das andere Mal um 3,8 mg% auf.



Verhalten des Quick-Werts und des Fibrinogens nach schwerer Verbrennung

e.)Elektrolyte

1.)Nach der Verbrennung kommt es zu Verschiebungen im Mineralhaushalt durch die lokale Na-Anreicherung und den allgemeinen K-Verlust (KLUGE 148).
MARKLEY(149)sieht nach dem Trauma zunächst noch stabile Na-,K-,Cl-Werte.
Aus den geschädigten Zellen kommt es zur K-Freisetzung,das intrazellulär durch Natrium ersetzt wird(EYSELL 15o).REHN und KOSLOWSKI (7)bestätigen diese Auffassung.
Als Kompensationsvorgang zu der "Schädigungsazidose" ergibt sich eine Bindung von CO_2 an Natrium,wodurch es zur massiven Cl-Freisetzung kommt,das auf der einen Seite vermehrt ausgeschieden,auf der anderen Seite im Gewebe und den Erythrozyten gespeichert wird.Fehlt jedoch das zur Harnbildung notwendige Cl,kommt es zu einem Rest-N-Anstieg.
Durch den vermehrten Erythrozytenzerfall kommt es zu einer gesteigerten K-Frei-setzung mit folgender Hyperkaliaemie,die normalerweise durch vermehrte Aldosteronausschüttung schnell abgebaut wird.
Nach STOER(151)erreicht der K-Anstieg im Serum nie toxische Konzentrationen.

Der Gesamt-Kalziumgehalt bleibt nach schweren Verbrennungen konstant,es sinkt dagegen der Serumspiegel an Ca-Ionen(EDEN und HERMANN 152)

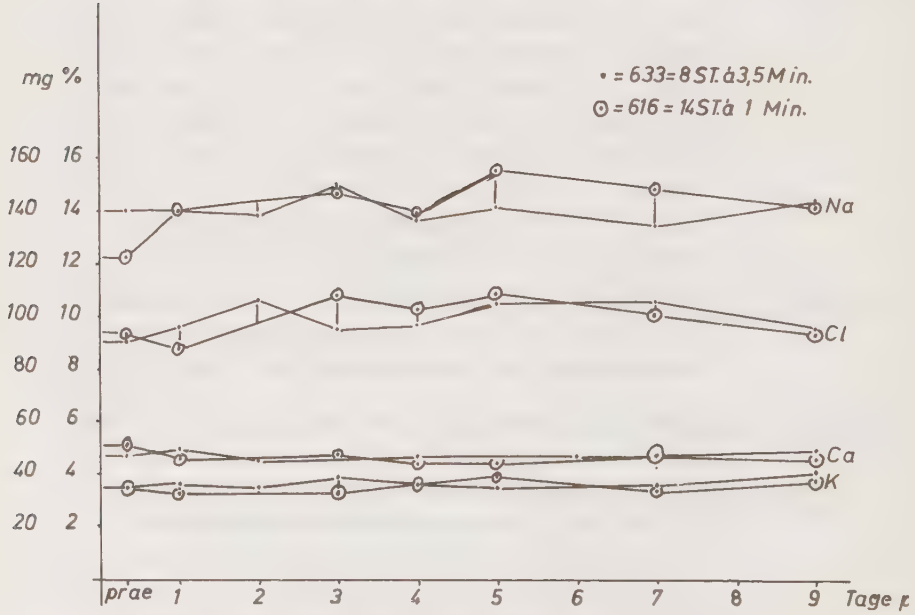
2.)Unter den bekannten Versuchsbedingungen ergeben sich folgende Werte:
Die Serumnatriumwerte beider Tiere sind nach 9 Tagen um 16 bzw. 3,3% erhöht,wobei das Schwein mit der größeren Oberflächenläsion auch die höheren Serumnatriumwerte aufweist.
Dieses Tier zeigt am 5.Tag nach dem Trauma

die überhaupt stärkste Natriumerhöhung mit 3o%.

Die Cl-Werte im Serum erreichen zwischen dem 2.und 7.Tag den höchsten Stand mit einer Erhöhung um 2o%.Nach 9 Tagen weisen die Werte beider Tiere beinahe ihre Ausgangswerte auf.

Die Serumkalziumwerte pendeln um die Ausgangswerte Die maximale Schwankung beträgt -14%.Die Mittelwerte zeigen eine Normalisierung um den 9.Tag, wobei das Tier mit dem größeren Hautdefekt eine Senkung um 6%,das andere Tier eine Steigerung um 5% aufweist.

Die Serumkaliumwerte lassen eine Erhöhung um 14% am 5.Tag nach der Verbrennung erkennen. Die maximale Steigerung fällt bei dem Tier mit tieferen Verbrennungswunde am 9.Tag mit 2o%, bei dem anderen Schwein nur mit 8,5% auf.



Verhalten der Serumkalzium,-kalium,-natrium und -Cl-Werte nach Verbrennung

5. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen anderer Autoren erscheinen Versuche mit der oben genannten Fragestellung mit folgenden Medikamenten angebracht:

a.)Calcistin

1.)Calcistin setzt sich zusammen aus einer Kombination von Kalzium und dem Antihistaminkum Histapyrrodin-HCl,das die Wirkung des Histamins im menschlichen Organismus neutralisiert.In den handelsüblichen Ampullen zu 1o ml sind 53 mg ionisiertes Kalzium als Kalzium-Glukonat und 25 mg Histapyrrodin-HCl enthalten.
Das dem Medikament zugrunde liegende Wirkungsprinzip beruht auf den Tatsachen,daß unterschwellige Dosen von Kalzium den Effekt eines Antihistaminikums steigern.
Das Medikament steht seit langem zur Therapie entzündlicher Symptome zur Verfügung und besitzt ein den Antihistaminkörpern entsprechendes Indikationsgebiet.
Die Wirksamkeit des Präparats hat sich bei den Therapie-Erfolgen an dem Eiklar-Oedem der Rattenpfote gezeigt.Ähnliche Erfolge ergeben sich auch bei der Behandlung des Histamin-Asthmas der Ratte und bei ähnlichen Versuchen mit Meerschweinchen.Bei jeder therapeutischen Anwendung bleibt jedoch immer der pharmakologische Effekt der Antihistaminika auf die Erregungsleitung zu bedenken,der einen chinidinartigen Charakter zeigt.Vorsicht ist bei dem Präparat bei Kreislauflabilen und schwer Kreislaufgeschädigten geboten.Bei digitalisierten Patienten und solchen mit Rhythmusstörungen ist die intravenöse Injektion zu vermeiden.

Kalzium besitzt eine Reihe entzündungswidriger und permeabilitätsherabsetzender Eigenschaften, die sich bei Entzündungsformen jeglicher Genese

als wirksam erweisen.CHAMBERS und ZWEIFACH(153) haben zeigen können,daß in den Kapillaren des Mesenteriums die einzelnen Endothelzellen durch besondere Kittleisten verbunden sind.Diese Kittsubstanz muß von den einzelnen Endothelzellen selbst laufend erneuert werden.Ihre Stabilität ist damit von der Unversehrtheit der Zellfunktion abhängig.Eine Verminderung im Kalziumblutgehalt erhöht die Durchlässigkeit der Kittsubstanz,da die stabileren Kalziumsalze durch die leicht löslichen Na-und K-Salze ersetzt werden.Ähnliches geschieht bei der Zunahme der Azidität durch Erhöhung der Ionisation des Kitts und damit seiner Auflösbarkeit.

Histamin ist in der Natur weitverbreitet und kommt in Pflanzen(Claviceps purpurea) und im Tierreich(Sekret stechender Insekten)vor. Beim Menschen liegt die Histaminkonzentration in Lunge,Haut und Gastrointestinaltrakt mit o,o1 mg/g Gewebe am höchsten.Das biogene Amin ist in einer biologisch inaktiven Form in den Gewebs-und Blutmastzellen vorhanden.Es wird durch Dekarboxylierung aus der Aminosäure Histidin im Organismus gebildet.Auch Darmbakterien sind an der Histaminproduktion beteiligt.Abgebaut wird es durch eine Diaminoxydase und durch enzymatische Azetylierung.Die Inaktivierung von freiem Histamin im Organismus erfolgt sehr schnell.
Durch Histamin wird ein Teil der glatten Muskulatur direkt erregt(Bronchial-,Uterus-und Darmmuskulatur).Die Gefäßmuskulatur in vivo erschlafft dagegen in Anwesenheit von Histamin.

Histamin beeinflußt die Gefäßpermeabilität in steigendem Sinn.Das in den Zellen in seiner inaktiven Form gespeicherte Histamin kann durch den primitiven Eingriff der Zellzer-

störung freigesetzt werden(KUSCHINSKY 154). Antihistaminka sind Substanzen,die den Wirkungen des Histamins entgegenstehen.Ihre Angriffspunkte sind die Histaminrezeptoren im Gewebe,die sie blockieren.Sie beeinflussen weder den Histaminabbau noch die Histaminfreisetzung. Die Indikation für Antihistaminika ist jeder Zustand,in dem Histamin freigesetzt wird.Das ZNS wird von diesem Pharmakon sedativ beeinflußt,was allerdings nicht für die ganze Sparte der Antihistaminika zutrifft.Im vegetativen System können stenokardische Beschwerden,Magen-, Darm-und Miktionsstörungen auftreten.

Die durch den Zellzerfall freigesetzten Amine sollen einerseits verantwortlich für den frühen Zellzerfall über die Atonie oder die Spasmen der Gefäße,andererseits über die Steigerung der Kapillarpermeabilität mit dem folgenden Oedemstadium sein(HÜNER und BÜCHNER 155).

Daraus geht deutlich hervor,daß gerade bei schweren Verbrennungen,bei denen die Gefäßpermeabilität durch die oben aufgeführten Mechanismen in großem Ausmaß erhöht wird,die Therapie nicht nur in dem Ersatz der verlorenen Plasmaanteile bestehen darf,sondern ein weiterer Weg mit dem Versuch gezeigt wird,den Plasmaabstrom einzudämmen.Ansatzpunkt ist dabei wieder einmal das Histamin,das in der frühen Phase der Verbrennung als "Permeabilitätsfaktor" in Erscheinung tritt.Die Wirkung setzt schlagartig ein und erstreckt sich über 3-6 Stunden. Damit ergibt sich ein Ansatzpunkt für die Anwendung von Calcistin.Sein Effekt kann zeitlich nur begrenzt sein,da die oedembegünstigenden Amine durch langwirkende,erst später wirksame peptide und Polypeptide abgelöst werden(HARTEL und SCHÜLKE 156,KÖPP und KOSLOWSKI 157).

Auf der gleichen Ebene liegt die Empfehlung von SCHREUS(158),das Histaminase-Präparat Torantil bei Verbrennungen anzuwenden.
Der rasche Anstieg der Histaminkonzentration unmittelbar nach dem Verbrennungstrauma von normal o,o3 mg/l auf 1,24 mg/l(CODE 159) bringt die Forderung nach einer möglichst schnell nach dem Trauma einsetzenden Antihistamintherapie mit sich,um eine wirkungsvolle Eindämmung des Plasmaverlusts zu erreichen.Außerdem muß die Dosierung ausreichend hoch geschraubt werden.
KOSLOWSKI(16o)setzt den Infusionen in den ersten 24 Stunden etwa 1oo-2oo ml Calcistin zu.
TRUCKENBRODT(161)sieht in der gleichzeitigen Kortikoidgabe eine ausgezeichnete Unterstützung dieser Therapie und empfiehlt bei Kindern 2-4 Ampullen/die intravenös(162).
BORST(163)verordnet zur Gefäßabdichtung bei schweren Verbrennungen 5o mg Prednison,2ooml Calcistin und 2ooo-5ooo mg Vitamin C in den ersten beiden Tagen.

Auch die Bedeutung des Histamins für den Schock verlangt eine rasche Anwendung von Antihistaminika.Eine Mitteilung,nach der die Anwendung von Calcistin einen Verzicht auf Blut,Plasma und Kolloide mit sich bringt,sollte mit Zurückhaltung aufgenommen werden.Das Präparat verringert zwar eindeutig das Volumendefizit um beinahe 2o%,aber dennoch behält die Forderung von KOSLOWSKI(164)weiterhin Gültigkeit,nach der die Infusionsbehandlung im Mittelpunkt aller Verbrennungsbehandlungen zu stehen hat.Der Einsatz von Calcistin ist bei schweren Verbrennungen eine wirkungsvolle zusätzliche Maßnahme,aber eben kein Ersatz der üblichen Infusionstherapie(156).

Eine Verbrennungsbehandlung mit Antihistaminika entspricht auch den Ansichten von EYSELL(165) und JÄGER(166),die eine Beteiligung von Histamin in pathogenetischer Hinsicht bei der Entstehung der Verbrennungskrankheit bejahen.

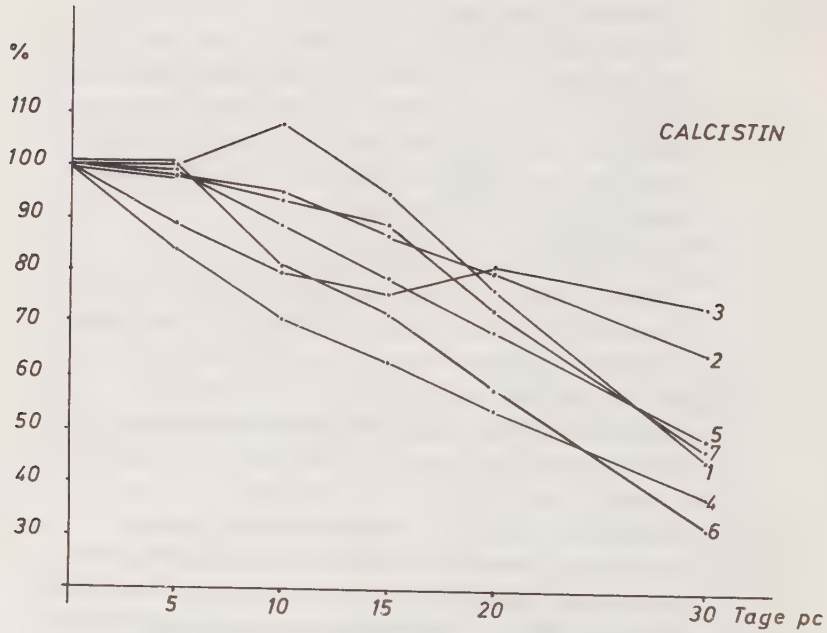
2.)Wirkung von Calcistin auf die Epithelisierung schwerer Verbrennungswunden

Bei den vorliegenden Versuchen wird das handelsübliche Medikament in Ampullen zu 1o ml verwendet.Die i.m.-Injektion erweist sich als günstgste Applikationsart.
Es werden 7 Schweine über eine Dauer von 5,9,1o und 14 Tagen und eines über 18 Tage behandelt und 3o Tage beobachtet.Aus dem Wirkungsmechanismus des Präparats ist eine günstigere Beeinflussung der Wundheilung durch eine längere Behandlung nicht zu erwarten.

Das günstigste Ergebnis zeigt das 6.Tier mit einer 5-tägigen Behandlung mit 1o ml Calcistin /die.Die Verkleinerung der anfänglichen Wundfläche beträgt nach einer 3o-tägigen Beobachtungszeit 68%!
Unter der Behandlung mit Calcistin unterbleibt die so häufige Vergrößerung der Oberflächenläsion.
Schon am 5.Tag der Behandlungszeit zeigt sich im Mittel eine Wundverkleinerung um 5%.Dieser Wert wird in den folgenden Versuchen von keinem Medikament mehr erreicht.Der Durchschnittswert nach 3o Tagen liegt bei einer 5o%-igen Wundverkleinerung,wobei der Unterschied zu der unbehandelten Kontrollserie mit einem 47%-igen Unterschied sehr deutlich ausfällt.

Im Einzelnen werden die Tiere wie dargestellt behandelt:

Nr.1: 1.-8.Tag pro die 1o ml Calcistin
Nr.2: 1.-1o.Tag " " 1o ml Calcistin
Nr.3: 1.-9. Tag " " 1o ml Calcistin
Nr.4: 1.-9.Tag " " 1o ml Calcistin
Nr.5: 1.-5.Tag " " 1o ml Calcistin
Nr.6: 1.-5.Tag " " 1o ml Calcistin
Nr.7: 1.-14.Tag " " 1o ml Calcistin

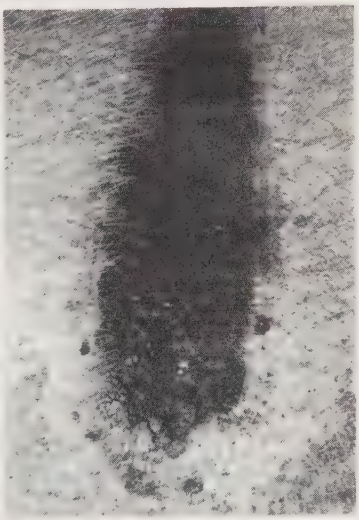


Einfluß von Calcistin auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden

Gelb-braune Nekrose mit hyperaemischem Randsaum am 1.Tag unmittelbar nach der Verbrennung(Tier Nr.7 der Calcistin-Reihe)

Abstoßung der Nekrose,randständige Epithelisation 2o.Tag post combustionem (Tier Nr.2 der Calcistin-R.)

Fortgeschrittene Wundverkleinerung am 31.Tag post combustionem(Tier Nr.7 der Calcistin-Reihe)



b.)Heparinoid G 3819o

1.)Die ersten Versuche zur Schaffung synthetischer Präparate mit heparinähnlichem Charakter werden vor mehr als 5o Jahren zum ersten Mal aufgenommen(DEMOLE 167,REICHERT 168).Es zeigt sich,daß durch Veresterung von Polysacchariden oder Polyuronsäure mit Schwefelsäure Stoffe gewonnen werden können,die in vitro und vivo die Blutgerinnung hemmen und sich in physiologischer Hinsicht dem Heparin ähnlich verhalten.Diese Substanzen werden Heparinoide genannt.
Gerinnungshemmende Körper,die beinahe die Wirksamkeit des Heparins erreichen können,werden aus zahlreichen natürlichen und synthetischen Ausgangsmaterialien durch Sulfatierung gewonnen, vorausgesetzt,daß diese lineare Struktur besitzen und ihr Molekulargewicht einen Minimalwert von ca.2ooo überschreitet.Hochmolekulare Stoffe sind im allgemeinen sehr aktiv,aber leider auch ausgesprochen toxisch,während es sich mit den niedermolekularen Verbindungen gerade umgekehrt verhält.
Ein bestimmter Bereich der Kettenlänge und des Schwefelgehalts hat sich für die therapeutische Breite als optimal erwiesen.
Die Schwierigkeit bei der Herstellung solcher Präparate liegt in der Forderung nach absoluter Verträglichkeit.Das Heparinoid G 3819o der Firma Geigy zeichnet sich bei den tierexperimentellen und klinischen Erprobungen durch eine günstige Toxizitätslage und geringe Nebenwirkungen aus (BELLER 169).
Als Ausgangsmaterial für die Heparinoidherstellung wird hochmolekulares und hochverestertes Pektin verwendet,das oxydativ bis zu einer Kettenlänge von 6-9 Galakturonsäure-Einheiten abgebaut wird.Die durch weiteren oxydativen Abbau gewonnenen Spaltstücke,in denen ein bis

zwei komplexbildende Atomgruppen vorliegen, werden über Kalziumbrücken zu hochmolekularen Produkten verknüpft.Bei ausreichendem Schwefelgehalt entfalten diese Substanzen gerinnungshemmende Eigenschaften.Bei der i.v.-Verabreichung zeigt das niedermolekulare,kalziumfreie Präparat volle Wirksamkeit als Antikoagulans,da die Komplexbildung in vivo unter Verwertung des Plasmakalziums erfolgen kann.Nach der Injektion größerer Dosen zeigen sich allerdings typische hypokalzaemische Effekte,die bei gleichzeitiger Kalzium-Glukonat-Verabreichung verhindert werden.Diese Nebenwirkungen werden nicht bei der Anwendung des Kalzium-Komplexes des bei den Versuchen verwendeten Heparinoids G 3819o gesehen.

Durch den Zusatz von 2 mg zu 1oo ml Nativblut des Rinds kann die Koagulation verhindert werden und eine deutliche Hemmung der Blutgerinnung ist bis zu einer Grenzkonzentration von o,o2 mg% feststellbar.Die Gerinnungshemmung kann auch in vivo beobachtet werden.Sie tritt nach s.c.-,i.m.- und am deutlichsten bei der i.v.-Injektion zu Tage.Der Initialeffekt gleicher Dosen ist geringer als der von vergleichbaren Mengen Heparin.Vergleicht man jedoch Dosen mit gleichem Initialeffekt,fällt die längere Wirkungsdauer des Heparinoids auf.Diese Wirksamkeit zeigt sich am Thrombelastogramm,wo das Präparat sowohl die Vorphase der Gerinnung als auch die Thrombinaufbaugeschwindigkeit beeinflußt.

G 3819o besitzt auch eine deutliche Antithrombinwirkung,wozu im Vergleich mit Heparin allerdings 5-fache Dosen notwendig sind.Dieser Antithrombineffekt läßt sich durch Zusatz von Protaminsulfat völlig neutralisieren.

GOOSENS(17o)vergleicht Heparin und dessen synthetisches Ersatzprodukt unter Verwendung des

Myotoxin-Thrombokinase-Tests,wobei beim Heparin der Schutz vor intravasaler Gerinnung und Gerinnungshemmung parallel verlaufen.Der maximale Schutz wird erreicht,wenn das Antikoagulans unmittelbar vor dem Myotoxin-Thrombokinase-Gemisch i.v. verabreicht wird und beträgt 80%. Auch diese Versuchsanordnung bestätigt,daß von den Heparinoiden neben dem Nachteil der notwendigen höheren Dosierung gegenüber dem nativen Heparin auch der Vorteil erwähnt werden muß, daß mit dieser höheren Dosierung ein Depoteffekt und damit eine Langzeitwirkung erzielt wird. Diese Versuchsanordnung zeigt ferner,daß z.B. Rekalzifizierungszeit und Schutz gegen intravasale Gerinnung nicht immer parallel verlaufen, daß also ein Thromboseschutz nach Abfall einzelner Gerinnungsteste zur Norm weiterhin bestehen kann.
WILHELMI(171)hemmt durch Auftragen einer 1% Creme die Ausbildung des Formalinoedems der Rattenpfote zu 25% und weist damit auf den gleichzeitig bestehenden antiphlogistischen Schutz hin.

Die Toxizität der Heparinoide darf als günstig bezeichnet werden.Es liegt in der Wirkungsweise des Präparats,daß bei hohen Dosierungen letale Blutungen aus oft kleinsten Verletzungen unvermeidbar sind.
Anaphylaktoide Reaktionen werden von WALTON(172), RICKETTS(173) und HILDEBRANDT(174) bei der Verwendung von G 38190 nicht beobachtet.
Die mittlere Dosis letalis liegt bei 3 g/kg i.v. und damit günstiger als beim Heparin.Nach noch unveröffentlichten Arbeiten von HÖRDER(175) vermag G 38190 die Wirkung eines toxischen Heparinoids abzuschwächen.

Unsere Vorstellung über den Wirkungsmechanismus der Heparinoide beruht vor allem auf der Tat-

sache,daß gereinigte Heparinkofaktor-Fraktionen gewonnen werden können,die wohl mit dem Nativ-Heparin,nicht aber mit synthetischen Heparinoiden gerinnungshemmende Komplexe bilden können. Außerdem gibt es Beobachtungen,daß in kofaktorarmen Gerinnungssystemen eine starke kompetitive Hemmung der Heparine durch die Heparinoide erzielt werden kann,was auf eine Blockierung des Ko-Faktors durch die Bildung inaktiver Heparinoid-Kofaktor-Komplexe zu erklären ist.Man darf also annehmen,daß die Heparinoide das Heparin aus den Depots des Bluts oder Gewebes mobilisieren,daß ihnen also ein "Heparin-releasing-effect"zugeschrieben werden muß(PULVER 176).

Die Antithrombinwirkung einer Plasmaprobe kann durch Zusatz steigender Heparindosen bis zu einem annähernd konstanten Endwert erhöht werden. Aus den Homogenaten verschiedener Organe können können hochmolekulare Proteine isoliert werden, die Heparin binden und somit inaktivieren.Das gebundene Heparin kann durch Heparinoide wieder freigesetzt werden.

MARX und BAYERLE(177)schließen aus ihren Untersuchungen,daß Heparin und Heparinoide die Neigung der Thrombozyten unter bestimmten Bedingungen zur Agglutination erhöhen und stimmen damit COOPLEY(178)zu,der im Heparin selbst noch kein ideales Antithrombotikum sieht.Die Heparinoide erweisen sich in dieser Hinsicht den Heparinen gegenüber überlegen.
Heparinoide bilden mit den Kofaktoren des Serums Antithrombine bzw. Antiprothrombine,verzögern die Retraktion,rufen Thrombozyteninsuffizienz hervor und vermindern sowohl Prothrombin als auch Faktor VII.
In jüngster Zeit wird die Aufmerksamkeit der Kliniker auf eine weitere erwähnenswerte Eigen-

schaft der Heparinoide gelenkt.Das Anwendungsgebiet erweitert sich dadurch auf die Behandlung von Erfrierungen,Narbenkontrakturen,exsudative Erkrankungen,wobei neben der gerinnungshemmenden Wirkung auch noch eine blutdrucksenkende,antiphlogistische,antiexsudative,spasmolytische,antianaphylaktische,antipyretische, fibrinolytische,antilipaemische und Hyaluronidase-hemmende Effekte am Therapieerfolg beteiligt sein sollen.(179)

Bei experimentellen Versuchen sind tödliche Blutungen bei Versuchstieren nach Injektion von 3 ml G 3115o,einem Schwesterpräparat des hier verwendeten Medikaments,aufgetreten,wobei die Sektion der Tiere keinerlei Thrombenbildung erkennen ließ.JOHANSSON,STIG-ARNE(18o)zeigt,daß in experimentellen Brandwunden ein deutlicher Abfall der zirkulierenden Blutplättchen zu verzeichnen ist.Dadurch erfolgt eine Verlängerung der Gerinnungszeit,die noch verstärkt wird durch den Anstieg der Antithrombinsubstanzen. PSCHYREMBEL(181)berichtet von der entgiftenden Wirkung des Heparins und seiner synthetischen Derivate.

Die Störung der Blutgerinnung nach Traumen,besonders nach Verbrennungen,wo es neben den lokalen Schädigungen zu den oft vernachlässigten Allgemeinstörungen in Form von Gefäßschäden,Erythrozytenverklumpungen und Thrombozytenagglutinationen kommt,wobei im Frühstadium eines jeden Traumas zuerst eine Herabsetzung der Gerinnungsneigung mit später folgender erhöhter Gerinnungsbereitschaft sich einstellt,läßt den Versuch,experimentell mit Heparinoiden bei Brandverletzungen therapeutisch vorzugehen,sinnvoll erscheinen,auch wenn ZAHIR(182) einen positiven Effekt auf die Wundheilung nach der Gabe von

2 E Heparin/g Körpergewicht verneint.Auf der anderen Seite beschreiben ORDER,MASON,WALKER, LINDBERG und MONCRIEF(183)eine Konversion einer Brandwunde zweiten Grades in eine dritten Grades über eine induzierte,fortschreitende Thrombosierung des subpapillären Arterienplexus.Diese kann nach LARSON(184)auch durch die unter dem Verbrennungsschorf erniedrigte Sauerstoffspannung hervorgerufen werden.Eine Heparinbehandlung scheint der Ansicht von BERGENTZ,GELIN, ISAKSSON,JOHANSON und OLSON(185)zu entsprechen. ARTURSON und WALLENIUS(186)sehen bei Bestimmungen der Gerinnungszeit nach Lee-White und im Thrombo-Test nach Owen eine Hyperkoagulabilität mit Maximum nach einer Stunde mit anschließender Verringerung der Gerinnungsbereitschaft auf einen Minimalwert am 3.Tag post combustionem.Diese Schwankungen können mit einer Heparinisierung gemindert werden.

2.)Wirkung des Heparinoids G 3819o auf die Epithelisierung schwerer Verbrennungswunden

Bei den vorliegenden Versuchen wird das Heparinoid G 3819o der Firma Geigy verwendet.Die Dosierung erfolgt nach den Vorschlägen der wissenschaftlichen Abteilung der Herstellerfirma, die das Präparat zur Verfügung stellt.

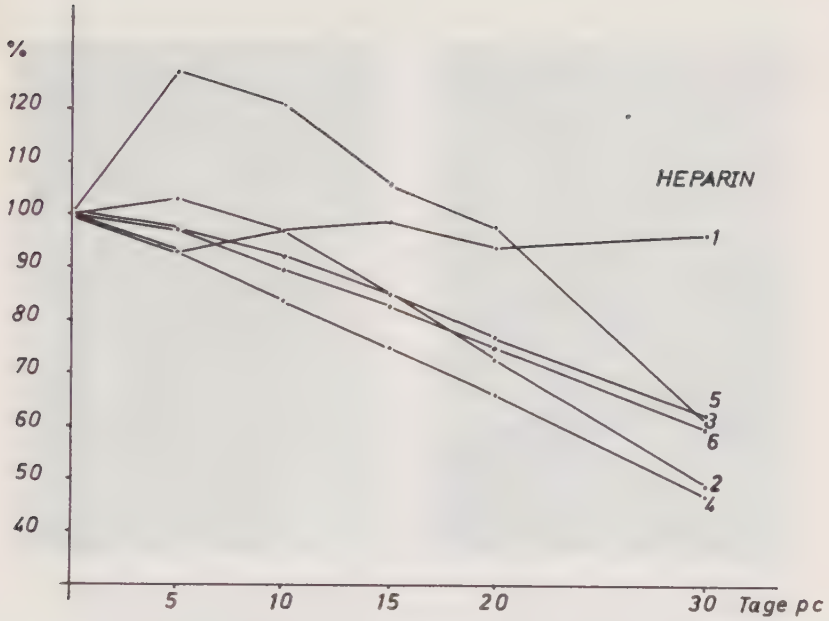
Die s.c.-Injektion erweist sich als geeigneteste Applikationsart.Es werden unter den bekannten Versuchsbedingungen 6 Tiere über eine Dauer von 2-9 Tagen behandelt und 3o Tage beobachtet. Aus dem Ansatzpunkt des Medikaments wird die günstigste Beeinflussung der Wundheilung von einer hochdosierten Initialbehandlung erwartet.

Das günstigste Resultat wird bei dem 4.Tier erzielt,bei dem in den ersten beiden Tagen post combustionem pro die 4 ml G 3819o,also insgesamt

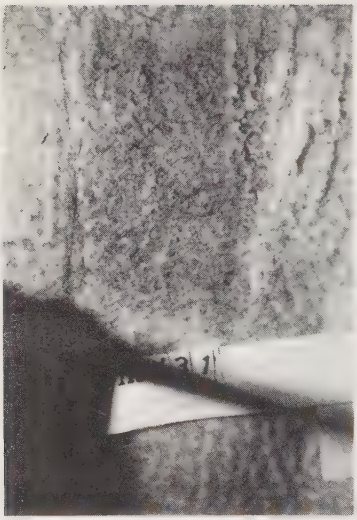
8 ml Heparinoid verabreicht werden.Es ergibt sich eine Wundverkleinerung nach einer 3o-tägigen Beobachtungszeit um 53%.Die anderen Tiere weisen am Ende der Versuchszeit eine Wundverkleinerung um 4o%,39% und 38% auf.
Wie zu erwarten ergibt eine 9-tägige Therapie mit insgesamt 2o ml G 3819o das schlechteste Ergebnis mit einer Verkleinerung der Wundfläche nach 3o Tagen um 3%.
Der Durchschnittswert der Wundverkleinerung nach 3o Tagen liegt um 35% günstiger als die Vergleichsergebnisse der unbehandelten Kontrollreihe.
Zu der Toxizität des verwendeten Präparats bleibt zu berichten:ein Tier ging am 6.Behandlungstag bei einer erhaltenen Gesamtdosis von 15 ml G 3819o an diffusen inneren und oberflächlichen Blutungen ein.Die Ergebnisse dieses Tiers werden in den Ergebnislisten gestrichen.

Im einzelnen werden die Tiere wie folgt behandelt:

Nr1 : 1.-9.Tag insgesamt 2o ml G 3819o
Nr.2: 1.-2.Tag pro die 5 ml G 3819o
Nr.3:1.-2. Tag pro die 2 ml G 3819o
Nr.4 : " " " " " "
Nr.5 wie Nr.3
Nr.6 wie Nr.3

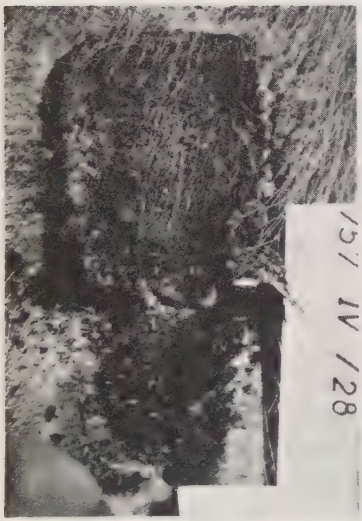


Einfluß von G 3819o auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden



Gelb-braune Nekrose mit hyperaemischem Randsaum am 1.Tag post combust. (Tier Nr.6 der Heparinoid-Reihe)

Demarkation der Nekrose am 15.Tag post comb. (Tier Nr.2 der Heparinoid-Reihe)



Fortgeschrittene Wundverkleinerung durch randständige Epithelisation und Nekroseabstoßung am 41.Tag post combustionem.

(Tier Nr.4 der Heparinoid-Reihe)

(Tier Nr.5 der Heparinoid-Reihe)

c.)Tanderil

1.)Phenylbutazon wird seit 1948 auf Grund der Arbeiten von DOMENJOZ und WILHELMI(187)in der Therapie rheumatischer Erkrankungen verwendet.Seit dieser Zeit wird das Medikament mit seinen Metaboliten nach verschiedenen Gesichtspunkten untersucht.Wir kennen die Arbeiten von KUZELL(188), HAZLETON(189) und WILHELMI(19o)über den Einfluß dieser Substanz auf die Wachstumsvorgänge bei Ratten,die allerdings keine charakteristischen Befunde ergeben.
Viele Autoren berichten über den günstigen Einfluß dieser Substanz auf Tumoren(WILHELMI 191, FREEDLANDER und FÜRST 192,STERN und MISIRLIJA 193, HEILMEYER 194).
Die klinische und pharmakologische Wirkung von Butazolidin wirft die Frage auf,ob verwandte Substanzen ähnlich positive Eigenschaften aufweisen können.Zur Klärung dieser Frage werden einerseits Analoge des Butazolidins synthetisiert,andererseits wird erfolgreich nach Metaboliten der Ausgangssubstanz gesucht.Als Metabolit I ist uns ein Medikament Tanderil bekannt,über dessen etwas stärkeren antipyretischen Effekt WILHELMI(195)berichtet.Eine sicher zentralanalgetische Wirkung des Tanderils kann in Tierversuchen nicht ermittelt werden.
Bei experimentellen Vergleichen hinsichtlich der Toxizität der Butazolidin-Metaboliten stellt sich heraus,daß BMI in den höchst möglichen Dosen von 15o mg/kg s.c. Magenulcera bei einigen Versuchstieren erzeugt.
Bei der Prüfung von BM I als Antiphlogistikum erweist sich beim Formalin-Oedem der Ratte der oedemhemmende Effekt der Muttersubstanz bei hohen i.p.injizierten Dosen als von seinen Metaboliten unerreicht.Anders verhält es sich bei niedriger oraler Dosierung und nie-

drigen Dosen i.p.,bei denen sich BM I als klar überlegen erweist.
Auch bei der Formalinperitonitis kommen deutliche Unterschiede in der Wirkungsintensität zwischen BM I und Butazolidin zum Ausdruck. Während Butazolidin in den ersten 16 Stunden des Entzündungsablaufs wirksamer scheint, kehrt sich dieses Verhältnis zu BM I nach 24 Stunden um.Vielleicht läßt sich der starke antiexsudative Effekt beider Präparate durch den Übertritt großer Mengen beider Medikamente in die Exsudationsflüssigkeit und deren langes Verweilen im Aszites erklären.
An der Histaminquaddel des Meerschweinchens zeigt sich BM I(5o mg/kg s.c.)und BM II(5oomg/kg p.o.)ebenso unwirksam wie Butazolidin(WILHELMI 196).
Bei der Prüfung des Einflusses auf den Granulombeutel nach Injektion von o,5% Crotonöl in Knochenöl und des Einflusses auf das Exsudat des Granulombeutels erweist sich BM I in besonders gewählten Dosierungen effektiver sowohl hinsichtlich der Granulomhemmung als auch der Exsudatverminderung als Prednison(WILHELMI 197).

Während die meisten Fieber-und Rheumamittel drei Wirkungsbereiche,nämlich den analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen umfassen, zeigt Tanderil(G 272o2 Geigy)eine gewisse Aufspaltung der antirheumatischen Eigenschaften, indem es den analgetischen Effekt weitgehend vermissen läßt.Bei der ausgiebigen klinischen Prüfung von Tanderil in den vergangenen Jahren (YÜ,PATON,BURNS,O'REILLY et all. 198)werden gute antirheumatische Eigenschaften bei geringen Nebenwirkungen festgestellt.Auch bei antiphlogitischen Indikationen bewährt sich das Medikament,wobei auch gewisse urikosurische Wirkungen offenkundig werden.

Nach der Resorption wird Tanderil im Serum größtenteils an Albumun gebunden,wobei G272o2 ähnlich dem Butazolidin in den Hydratmantel der Serumproteine diffundiert.Dieses Ergebnis von WUNDERLY(199)zeigt eindeutig die Wichtigkeit des Serumalbumins für die Bindung und den Transport innerhalb des Blutkreislaufs,der bei deutlicher Albuminverminderung nicht gewährleistet ist.Bei Infusionen mit Dextran vermindert sich die Bindungsfähigkeit und gleichzeitig auch die Bindungsfestigkeit.

Entzündetes Gewebe unterscheidet sich hinsichtlich seines Stoffwechsels vom gesunden(MENKIN 2oo, FRUNDER 2o1).Entzündungshemmende Substanzen greifen wahrscheinlich in die Stoffwechselvorgänge des entzündeten Gewebes ein.Von Tanderil ist bekannt,daß es Einfluß auf folgende Stoffwechselvorgänge nimmt:Glykolyse und Atmung von Hefe-,Aszites-und Tumorzellen,Wachstum von Bindegewebe und Hefekulturen,Stoffwechsel der Schilddrüse,Phosphatstoffwechsel der Kalbscornea, Einbau von ^{32}P in Leber-DNS,Erregbarkeitsänderung am Nervus ischiadicus und auf die Tastrezeptoren der Haut beim Frosch.

Von WALLENFELS und SUND(2o2)stammt eine Arbeit über den Einfluß von Butazolidin und seinen phenolischen Metaboliten auf Enzymreaktionen, bei denen eine Wasserstoffübertragung mit Hilfe DPN-abhängiger Fermente stattfindet.Besonders deutlich wird der Einfluß des Butazolidins auf die enzymatische Aktivität zinkhaltiger Dehydrogenasen.Die Wirkung von vielen Hemmstoffen dieser zinkhaltigen Dehydrogenasen besteht darin,den Adenin-Teil des DPN von seiner Proteinbindungsstelle,dem Enzym-Zink zu verdrängen und damit die enzymatische Wirksamkeit zu blockieren.Der

phenolische Metabolit besitzt bei der GsDH aus der Leber einen wesentlich stärkeren Einfluß auf die enzymatische Aktivität als das Butazolidin.Die Enzymhemmung von Butazolidin und seinen phenolischen Metaboliten ist abhängig von der DPN-Konzentration,der Inkubationszeit sowie dem pH-Wert der Reaktionslösung.Aber es scheinen von diesem Präparat nicht nur die Dehydrogenasen,sondern auch noch weitere Enzymsysteme blockiert zu werden,wodurch sicherlich der Energiestoffwechsel erheblich geschädigt oder zumindest deutlich reduziert wird.Weiterhin kann es infolge einer Blockierung der durch GsDH katalysierten Reaktionen den Proteinstoffwechsel,der beim Entzündungsprozeß eine bedeutende Rolle spielt,entscheidend beeinflussen (BUCHER 2o3,HEILMEYER,HARWERTH und DOXIE 2o4, KUZELL 2o5,GAUDIN 2o6).

Wie kommt der periphere antiphlogistische Effekt des Butazolidins zustande?
Das Gewebe reagiert auf die verschiedenartigsten Reize mit einer Verschiebung der pH-Werte zur sauren Seite.Die zelleigenen Oxydationen werden vermindert,Gykogenvorräte mobilisiert und eventuell durch das Blut herangeführte Kohlenhydrate vermehrt abgebaut.Als Folge davon ergibt sich eine Anstauung von sauren Intermediärprodukten,die oxydativ nicht mehr abgebaut werden können und daher zu einer Gewebsazidose führen.Diese pH-Verschiebung ist eine charakteristische Äußerung des geschädigten Gewebes.Von FRUNDER wird sie auch "Schädigungsazidose" genannt,wobei pH-Werte bis zu 5,5 erreicht werden können.
Albumin besitzt wegen seines hohen Histidingehalts ein starkes Metallbindungsvermögen.Besonders das Zink kommt als Metallbestandteil in Frage.Maximal werden pro Molekül Albumin 16

Zinkionen gebunden.Die Bindung von Farbstoffen an Albumin kann nach KLOTZ(2o7) nur über eine Metallbrücke erfolgen.Wahrscheinlich wird auch Butazolidin mit seinen Derivaten über dieses Metall an Albumin gebunden und in dieser Form transportiert.

Außerdem strömen die zinkreichsten Zellen des Bluts,die eosinophilen Granulozyten mit einem Zinkgehalt von 3% bei einem Entzündungsvorgang in das betroffene Gewebe.Die Möglichkeit,daß diese Blutzellen beim Butazolidin-Transport mitwirken,so eine Anreicherung des Medikaments im Entzündungsbereich bewirkend,scheint sich immer deutlicher abzuzeichnen.

Beim normalen Blut-pH ist Butazolidin beinahe vollständig im Serum gebunden.Die Dissoziation des Albumin-Butazolidin-Komplexes nimmt mit abnehmem pH stark zu,während die Eigendissoziation des Phenylbutazons in gleichem Maß zurückgeht. Dieser Effekt wird von pH 6,5 deutlich,so daß bei einer Entzündung in dem betroffenen Gewebe es über mehrere Faktoren zu einer Anreicherung des Butazolidins kommt.

Das freie Butazolidin liegt in saurem Milieu des Entzündungsbereichs zu einem großen Teil in der undissoziierten neutralen Form vor.So kann es aus dem interstitiellen in den intrazellulären Raum diffundieren,ohne eine bestehende Anionensperre überwinden zu müssen(HOLTZER 2o8). Die erhöhte Membrandurchlässigkeit wird das Eindringen noch weiter fördern.Man darf annehmen,daß Butazolidin spezifisch in das entzündete Gewebe gelangen und dort seine therapeutische Wirkung entfalten kann,während das gesunde Gewebe frei von dem Medikament bleibt.So erscheint es denkbar,daß Butazolidin neben seiner inhibierenden Wirkung auf die Cortison-Hydrierung (KERSTEN 2o9,STAUDINGER 21o)und die Glutaminsäure-Synthese den in Richtung auf den Kohle-

hydratstoffwechsel verschobenen und erhöhten Stoffwechsel der betroffenen Gewebe über die zinkhaltigen Dehydrogenasen blockieren und damit den Entzündungsprozeß hemmen und schließlich zum Erliegen bringen kann.
Versuche von BRUNIUS und ZEDERFELDT(211) zeigen einen positiven Effekt des Medikaments auf die Zerreißfestigkeit experimenteller Wunden bei sofortiger posttraumatischer Anwendung.

2.)Wirkung von Tanderil auf die Epithelisierung schwerer Verbrennungswunden

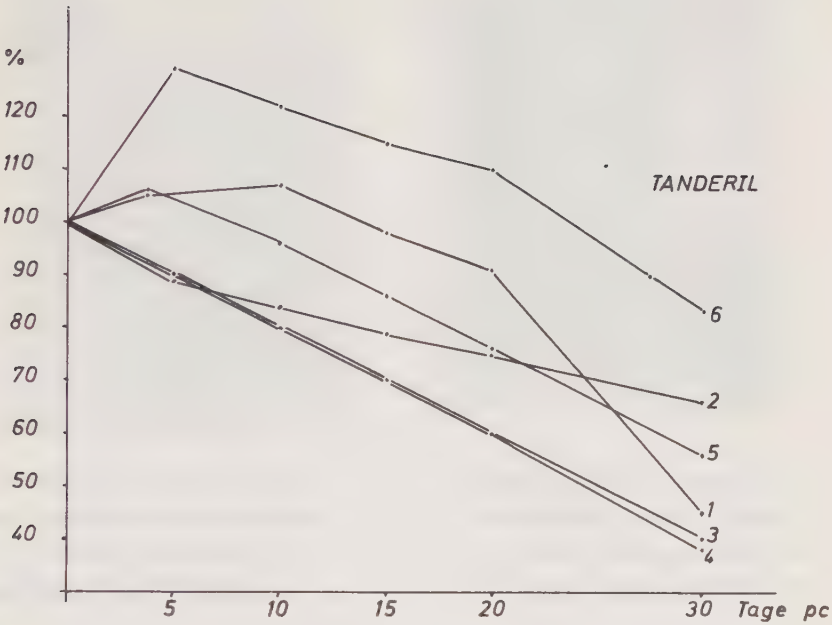
Für die vorliegenden Versuche wird mir die erforderliche Menge Tanderil als Reinsubstanz mit der erforderlichen Lösungsvorschrift freundlicherweise von der Firma Geigy zur Verfügung gestellt.Nach den Vorschlägen der wissenschaftlichen Abteilung wird das Medikament s.c. verabreicht.
Es werden 6 Tiere über eine Dauer von 1-14 Tagen behandelt.Das günstigste Ergebnis wird mit dem 4.Tier erzielt,das in den ersten 8 Tagen nach der Verbrennung 4 g Tanderil pro die s.c. injiziert erhielt.Es ergibt sich nach einer 3o-tägigen Beobachtungszeit unter den geschilderten Versuchsbedingungen eine Verkleinerung der anfänglichen Wundfläche um 62%.Die Ergebnisse der anderen mit Tanderil behandelten Tiere liegen bei einer Wundverkleinerung von 1o%,44%, 6o%,34% und wieder 6o%.Der Mittelwert nach 3o Tagen liegt bei einer Wundverkleinerung um 45% und damit um 42% günstiger als der Vergleichswert der Kontrollreihe,wobei die kürzeste Behandlung,nämlich die nur über einen Tag mit einer Injektion von 4g Tanderil mit nur einer 1o%-igen Wundverkleinerung nach der

3o-tägigen Beobachtungszeit erwartungsgemäß das schlechteste Ergebnis erbringt.

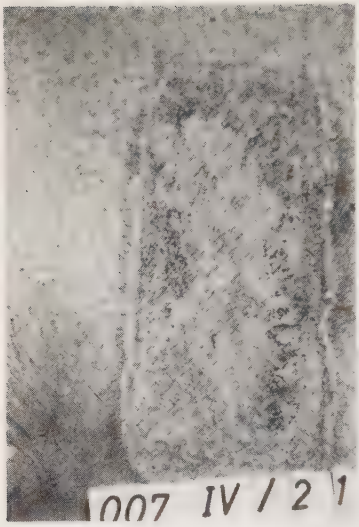
Unter der Behandlung mit Tanderil verhalten sich alle Tiere unauffällig.Toxische Erscheinungen werden nicht beobachtet.

Im einzelnen werden die Tiere wie folgt behandelt:

Nr.1 : 1.-14.Tag pro die 4g s.c.(=56g)
Nr.2 : 1.- 6.Tag pro die 3,6 g s.c.(=22,2g)
Nr.3 : 1.- 8.Tag pro die 4g s.c.(=32g)
Nr.4 : wie Nr.3
Nr.5 : am 1.Tag 4g s.c.
Nr.6 wie Nr.5



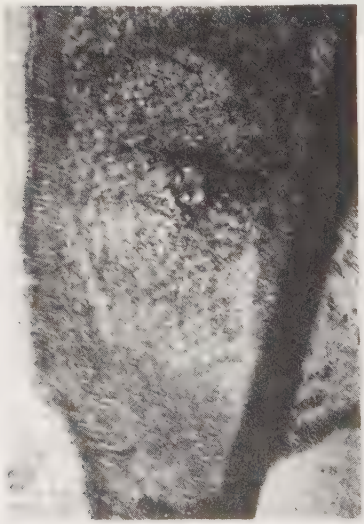
Einfluß von Tanderil auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden

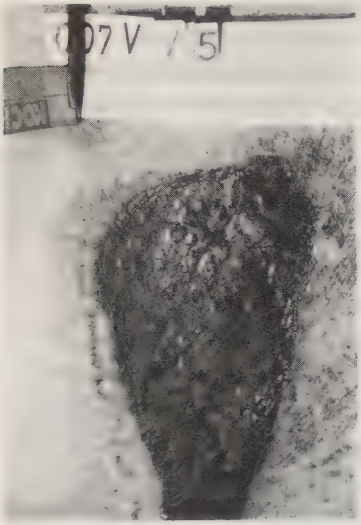


Gelb-braune Nekrose mit hyperaemischem Randsaum am 1.Tag post combust. (Tier Nr.6 der Tanderil-R.)

Demarkation der Nekrose, randständige Epithelisat. am 1o.Tag post comb. (Tier Nr.1 der Tand.-R.)

Wundreinigung,-verkleinerung,randständ.Epithel am 22.Tag post comb. (Tier Nr.3 der Tand.-R)

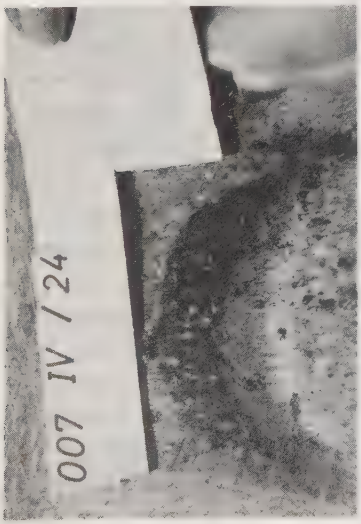


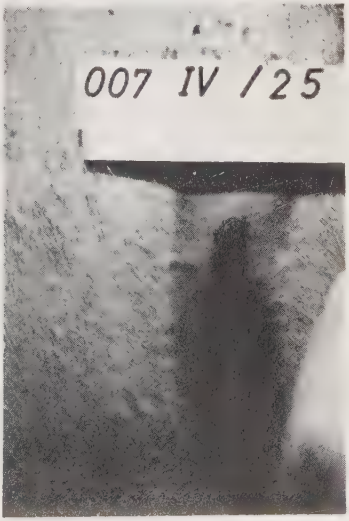


Wundreinigung,-verkleinerung, randständige Epithelisation am 28.Tag post comb. (Tier Nr.5 der Tanderil-R.)

Wundverkleinerung durch randständige Epithelisation am 39.Tag post comb. (Tier Nr.3 d.Tand.-R.)

Wundverkleinerung durch randständige Epithelisat. am 39.Tag post comb. (Tier Nr.4 d.Tand.-R.)





d.)Ultracorten-H

1.)Ultracorten-H ist ein bei parenteraler Anwendung besonders wirksamer Ester des Prednisolons, und zwar das Prednisolon-Natrium-tetrahydrophtalat.Es eignet sich vor allem für die i.v.-Injektion oder Infusion,kann aber auch i.m. oder s.c. verabreicht werden.
Die Zweischneidigkeit einer Cortison-Therapie ist ausreichend bekannt.Die Glukokortikoide bringen neben dem antiallergischen,antiphlogistischen und antirheumatischen Effekt auch erhebliche Nachteile mit sich(KUSCHINSKY 212). Der Wirkungsmechanismus bleibt trotz intensiver Forschung noch immer nicht eindeutig geklärt. Das Zustandekommen der mesenchymalen Hemmung bleibt nach wie vor ein Rätsel.Histamin kann auf keinen Fall beteiligt sein,denn bisher lassen sich keine Antihistamin-Körper nachweisen (212).
Bei längerem Gebrauch von Glukokortikoiden kommt es zu einer nachweisbaren Retention von Natrium und einer verstärkten Ausscheidung von Kalium,zwei Vorgänge,die gerade bei Verbrennungsverletzten zu einer Normalisierung des Elektrolythaushalts führen können.Die in den ersten posttraumatischen Tagen gefürchtete Hyperkaliaemie(12)kann auf diesem Wege verhindert oder doch zumindest vermindert werden.

TONUTTI(213)hat in dem Bemühen,die Zellularpathologie als Grundlage von Gewebsreaktionen zu überwinden,den Einfluß der Hypophyse und der Nebennierenrinden auf den Reaktionsablauf geweblicher Veränderungen unter bestimmten Belastungen untersucht.Bei Ratten verbrüht der Autor beide Beine bei einer Temperatur von 82-85°C während 1o Sekunden und es kommt zu einer starken serös-hämorrhagischen Entzündung

des Subcutangewebes,zu starker Schwellung und Rötung,zu intensivem Haarausfall und nach 24 Stunden zu beginnender Ulzeration der Haut. Setzt er mehrere Wochen hypophysenlose Tiere derselben Verbrennung aus,dann fehlt das Ödem, die Schwellung und die entzündliche Gewebsreaktion.Es bleibt also nach seiner Feststellung mehrere Wochen nach der Hypophysektomie die örtliche Gewebsreaktion aus.Der Autor schließt daraus,daß infolge Fehlens der Hypophyse die normalen Steuerungsmechanismen nicht in Gang kommen und daß dadurch die pathophysiologischen Vorgänge ausbleiben.

Daß die ihres zentralen Steuerungsorgans beraubten Nebennieren bei hypophysenlosen Tieren keine Reaktion auf verschiedenartigste Reize mehr erkennen lassen,ist seit SELYE's Feststellungen vor mehreren Jahren verständlich,daß nämlich hypophysenlose Tiere auf keine Form einer Belastung mit einer Ausschüttung von Rindensteroiden reagieren,da keine Änderung des Cholesterin- bzw.Ascorbinsäuregehalts auftritt.Es ist nicht bekannt,ob und inwieweit die Hypophyse über ihre peripheren Erfolgsorgane an den Zellen und am Stoffwechsel der Haut bzw.des Bindegewebes direkten Einfluß nimmt.
HEINI,MAST und GRUNER(214)stellen in eingehenden Untersuchungen bei der Prüfung dieser folgenreichen Feststellung von Tonutti fest,daß die Reaktionsfähigkeit der Haut von der Hypophyse und der ihr untergeordneten Drüsen unabhängig ist und bestätigen die Erfahrung amerikanischer Autoren,daß nebennieren-und hypophysenlose Tiere außerordentlich empfindlich gegen jegliche Belastung sind.TONUTTI's Auffassung findet in anderer Art eine Erklärung: Hypophysenlose Tiere können keine Reaktion

auf Verbrennungen zeigen,aber eben nicht weil das Reaktionsvermögen der geschädigten Haut verändert ist,sondern weil das allgemeine Kreislaufsystem und die Flüssigkeitsreserven bis an die Grenze des Erträglichen belastet sind, so daß lokale Schäden nicht mehr beantwortet werden können.Hypophysenlose Tiere können also mit Tieren mit normalem innersekretorischen System verglichen werden,sie durch einen vorherigen Blutentzug bis an die äußerste Grenze belastet sind.

REHN,WHITELAW und SCHAUTZ(215)berichten von dem unbestritten günstigen Effekt der lokalen Glukokortikoidbehandlung bei schweren Verbrennungen,wobei das entscheidende Moment die Hemmung einer überschießenden Bindegewebsproliferation sein soll.LÖWE(216)sieht im Cortison und seinen Derivaten Depressoren jeglicher Proteinsynthese und Förderer der Umwandlung des Praekollagens in reifes Kollagen.

LICHTLEN(217)referiert über die Wirkung von Prednison auf den Wasser-und Elektrolythaushalt.6o mg Prednison führen bei entsprechender Untersuchung bei Tieren nach einigen Tagen zu einer Zunahme des Urinvolumens bis zu einem Maximum von 15oo ml/die ,wobei die Wasserbilanz allerdings ausgeglichen bleibt.Das Plasmanatrium ist unverändert,der Kaliumspiegel sinkt leicht ab,Rest-Stickstoff und Hämatokrit sinken deutlich.Mit gesteigertem Flüssigkeitsumsatz erfolgt eine Zunahme der zirkulierenden Plasmamenge.Bei einer Wasserbelastung fällt die gesteigerte Ausscheidung in den ersten 4 Stunden besonders unter der Prednison-Therapie auf.Bei der Gabe von Prednison,dem Steroid mit der geringsten natriumretinierenden Wirkung

wird relativ viel Kalium ausgeschieden.Die Gesamtausscheidung von Natrium innerhalb der ersten 24 Stunden entspricht zwar auch unter Prednison der im Belastungsversuch gegebenen Menge Salz,liegt jedoch niedriger als beim unbehandelten Tier.
Aus den Versuchen geht eindeutig hervor,daß Steroide auch bei Anwesenheit einer intakten Nebenniere den Wasser-und Elektrolythaushalt beeinflussen können.Der gesteigerte Flüssigkeitsumsatz unter Kortison und Prednison ist durch primär vermehrte Ausscheidung und sekundär gesteigerte Wasseraufnahme charakterisiert.
GAUNT et all.(218)weisen in ausgedehnten Versuchen nach Gabe von Cortison und Prednison vermehrt neurosekretorisches Material im Hypophysenhinterlappen und Hypothalamus nach.Die Autoren schließen daraus auf eine gehemmte Ausschüttung von ADH.Die Freisetzung von ADH scheint um so stärker gehemmt je größer die zugeführten Kortison-Dosen sind.Dieser Effekt ist besonders nach der Gabe von Prednison zu beobachten.

Beobachtungen über die Zunahme der Thrombozyten und der Kapillarresistenz nach Kortikoid-Therapie werden in letzter Zeit häufiger berichtet.Ferner wird unter der fraglichen Therapie die Glykogenanreicherung in der Leber vermehrt.Von wesentlicher Bedeutung ist schließlich auch noch der antitoxische Effekt der Kortikoide bei mannigfachen Erkrankungen. Neben der schon erwähnten diurese-fördernden Wirkung muß auch noch die günstige Beeinflussung der Serumeiweiße erwähnt werden.

Die tägliche Ruheproduktion von Kortisol von 2o-3o mg wird in jeder Stress-Situation be-

trächtlich gesteigert,woraus die Erschöpfung der Nebennieren nach einigen Tagen infolge zu großer Beanspruchung erklärlich wird.
BOCK(219)hält den antipyretischen Effekt von Prednisolon für stärker als den des Butazolidins.
Der Angriffspunkt der Kortikoidwirkung hinsichtlich des Elektrolythaushalts wird zunächst in der Niere erblickt.Neuere Untersuchungen zeigen jedoch,daß für Natrium und Kalium auch die Verteilung zwischen extra- und intrazellulärem Wasser unter dem Einfluß der Nebennierensteroide steht.
Im wesentlichen sieht WILBRANDT(22o)zwei Grundwirkungen der Kortikoide:

A.)Mineralwirkung
Offenbar handelt es sich um eine Beeinflussung von Ionentransporten durch die Membranen verschiedener Zellen

B.)Glukokortikoidwirkung
Der supponierende Vorgang scheint bisher völlig unbekannt

Die Anwendung der Nebennierenrindensteroide bei der Entzündung gibt Anlaß,die Pathophysiologie der Entzündung zu rekapitulieren:
Die Wahrscheinlichkeit einer unmittelbaren Auslösung des Entzündungsprozesses durch eine körpereigene Substanz,die durch die verschiedenartigsten entzündungswirksamen Reize chemischer und physikalischer Art freigesetzt werden soll,ist früh diskutiert und experimentell bearbeitet worden.
Die erste Phase der Entzündung ist nach entsprechenden Versuchen auf Histamin zu beziehen, wobei die Schädigung in dieser Phase nicht in den Kapillaren,sondern in den Venolen lokalisiert ist,während die zweite Phase ihren An-

griffspunkt im Bereich der Kapillaren hat.
In dieser zweiten Phase sind die wirksamen Faktoren in der Gruppe der Peptide zu suchen.
In letzter Zeit haben die Kinine größere Bedeutung gefunden.Kinine sind Peptide,die durch fermentative Einwirkung aus Eiweiß entstehen.Sie wirken permeabilitätssteigernd,schmerzauslösend und die Leukozytenemigration fördernd.Ihr Auftreten ist bei thermisch ausgelöster Entzündung von LEWIS(221)nachgewiesen.
Wie ist der Wirkungsmechanismus der Kortikoide bei der Entzündung zu erklären?
Mikroskopische Beobachtungen zeigen,daß alle Elemente des Entzündungsvorgangs beeinflußt werden,nämlich die Vasodilatation,Exsudation, Randstellung mit anschließender Emigration der weißen Blutkörperchen und die Phagozytose und damit die Elimination entzündungsaktiver Substanzen.Die Beeinflussung erfolgt im Sinne einer Hemmung,worunter auch die Granulation und die Wucherung der Fibroblasten,die Bindegewebsneubildung und Vernarbung fallen.

Aus Untersuchungen an Mikroorganismen weiß man, daß Nebennierenrindenhormone den Stoffwechsel der Zelle bei Vorhandensein von Substrat als Enzyminduktoren oder -repressoren regulieren (HÜBENER und STAIB 222).
Kortikoide entfalten ihre antientzündliche Wirkung in einem komplizierten,verschiedene Zellen und Enzymsysteme betreffenden Vorgang in erster Linie durch eine Direktwirkung auf die Mesenchymzelle(KARNOFSKY,RIDGWAY und PATTERSEN 223).
Unter Kortikoiden bleibt das Endothel intakt auf Grund einer Hemmung der Zellzerstörung und Verhinderung des Einwanderns von Zellverbänden in das betroffene Gewebe.Offensichtlich spielt

hierbei die Verminderung der Zellpermeabilität und der entzündlichen Exsudation sowie die Hemmung der enzymatischen Kininfreilegung und der Schutzeffekt für die Lyosome in der Zelle eine entscheidende Rolle(224).
Antiallergisch wirken Kortikoide in Art einer Histaminproduktionsbremse in der Zelle,während freigewordenes Histamin nicht mehr blockiert werden kann(SCHAYER 225).
In höheren Dosierungen erfolgt später eine Bildungshemmung spezifischer Antikörper in den Plasmazellen und Lymphozyten(FORSHAM 226).
Durch Kortisol wird die Entmischung und Depolymerisation der Grundsubstanz und damit auch die Proliferation der Fibroblasten und Plasmazellen gehemmt,die Faser- und Narbenbildung erschwert (HOFFMEISTER 227).
Die synthetischen Hormonanaloge zeigen eine verstärkte biologische Wirkung durch geringere Bindung an das Trägerprotein im Serum,das Transcortin,in dessen Verbindung die Hormone unwirksam sind.Außerdem erschweren Substituenten den enzymatischen Abbau in der Leber.Bei den heute meist verwendeten Prednisolonen kommt es dementsprechend zu höchster biologischer Wirkung, aber auch am ehesten zu Überdosierungserscheinungen(DISCHERL 228).
Durch den katabolen Charakter der Glukokortikoide gehen 3 mg Eiweiß für 1 mg Glykogen verloren,ferner kommt es als Folge der Glukoseutilisationshemmung zu einem Anstieg der Fettsäuren mit Hyperlipaemie und Hypercholesterinaemie, die wiederum die Glukoseverwertung in der Zelle hemmen(FORSHAM 229).

Auch ein Anstieg des Prothrombins und der Gerinnungsfaktoren V und VII sowie der Thrombozyten werden in der Literatur beschrieben(SIEGENTHALER und ISLER 230).

LINDNER(231)beschreibt die genauen Vorgänge der Wundheilung aus der Sicht des Patho-Histologen.Bei Versuchen mit Kortison findet sich eine Hemmung der Kollagenbildung beinahe über den gesamten Heilverlauf,ein Effekt,der sich mit dem ersten Metaboliten des Phenylbutazons,dem Tanderil nicht erreichen läßt.
Bei Versuchen mit ^{35}S-Sulfat zeigt sich unter Hydrokortisontherapie eine geringere Einbauquote des ^{35}S in die Mukopolysaccharide und damit auch in die Grundsubstanz als bei unbehandelten Tieren.In diesem Zusammenhang bleibt zu erwähnen,daß eine prae- oder postoperative Antikoagulantienbehandlung ebenfalls zu einer Hemmung der ^{35}S-Einbauquote in der verletzten und unverletzten Haut gegenüber der entsprechender Kontrolltiere führt.

BERRES und POLEMANN(232)berichten über die Ergebnisse ihrer Untersuchungen über den Kortison-Effekt bei Veränderungen an Epidermis und Cutis, die durch Paraffinum liq.DAB 6 hervorgerufen werden.Kortison erbringt in dieser Versuchsreihe keinen Einfluß auf die mesenchymale Reaktion, wobei die Frage ungeklärt bleibt,ob die Veränderungen maßgeblich durch das Mesenchym hervorgerufen werden.

KOVAC,LINDNER und RUDAS(233)sehen bei histologischen Untersuchungen in einer Versuchsreihe bei Albinoratten über die Wirkung verschiedener Pharmaka auf das Granulationsgewebe eine deutliche Wirkung von Natriumsalyzilat und Phenylbutazon schon nach einmaliger Applikation zum Zeitpunkt der Wundsetzung,während nach Hydrokortison eine Beeinflussung der Granulation im hemmenden Sinn erst nach chronischer Verabfolgung zu bemerken ist.Bei den mit Kortison be-

handelten Tieren findet sich eine starke leukozytäre Infiltration des Wundgebietes(1-2 Stunden nach Wundsetzung)und eine mäßige seröse Durchtränkung des Wundbettes.Phenylbutazon erbringt in demselben Zeitraum eine relativ schwache leukozytäre Infiltration und eine stärkere seröse Durchtränkung.
24-28 Stunden nach der Läsion ergibt sich für die mit Kortison behandelte Gruppe gegenüber den Kontrolltieren eine Verschmälerung der homogenen Zone und eine starke leukozytäre Infiltration des gesamten Wundgebietes.Phenylbutazon führt zu einer Verbreiterung der homogenen Zone und einer schwächeren leukozytären Infiltration,die aber immer noch ausgeprägter scheint als bei der Kontrollserie.
Bei den mit Kortison und Phenylbutazon behandelten Tieren wird das Auftreten von Kapillarsprossen im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren regelmäßig in dieser Phase vermißt.
48 Stunden nach der Traumatisierung lassen sich bei den mit Kortison und Phenylbutazon behandelten Tieren im Wundgebiet im Granulationsgewebe keine Unterschiede mehr feststellen.
Die unter beiden Medikamenten beobachtete Zunahme des Glykogens im Wundbereich könnte mit einer verstärkten leukozytären Infiltration erklärt werden,da die Leukozyten bekanntlich sehr gykogenreich sind.
Die quantitative Hemmung des Narbengewebes wird mit einer gestörten Vaskularisierung des Granulationsgewebes gedeutet.

In anderen Versuchen kann von PERÄSALO et all. (234)durch Kortison eine Verzögerung einer Inzisionswundenheilung bis zu 2o Tagen erzielt werden.Dabei werden lange bestehenbleibende

Ödeme und Hämatome, verzögerte Proliferation der Fibroblasten in der ersten postoperativen Phase mit verminderter Bildung kollagenen Gewebes, Auftreten büschelförmiger Kapillaren und hydropischer Fibroblasten und Makrophagen nachgewiesen. Eine auffällige Gleichheit der tierexperimentellen Ergebnisse mit den menschlichen Verhältnissen wird betont.
Zu ähnlichen Schlüssen kommen auch KÖHLER und SCHARF(235). Bei der von ihrem Epithel entblößten Kaninchenhornhaut tritt nach Kortison lokal- ebenso wie nach ACTH-eine Verzögerung der Epithelisierung der Erosion um 9 bzw. 12 Stunden ein. Die Autoren schlagen wegen dieser Erfahrung Kortison und ACTH nur zur Dämpfung krankhaft gesteigerter Gewebsreaktionsfähigkeit vor.

Zu den Befürwortern einer Kortikoid-Therapie bei Verbrennungen zählen auch BERGENTZ, GELIN, ISAKSSON und OLSON(235_A), die die Meinung von TAUBERT(236) unterstützen.

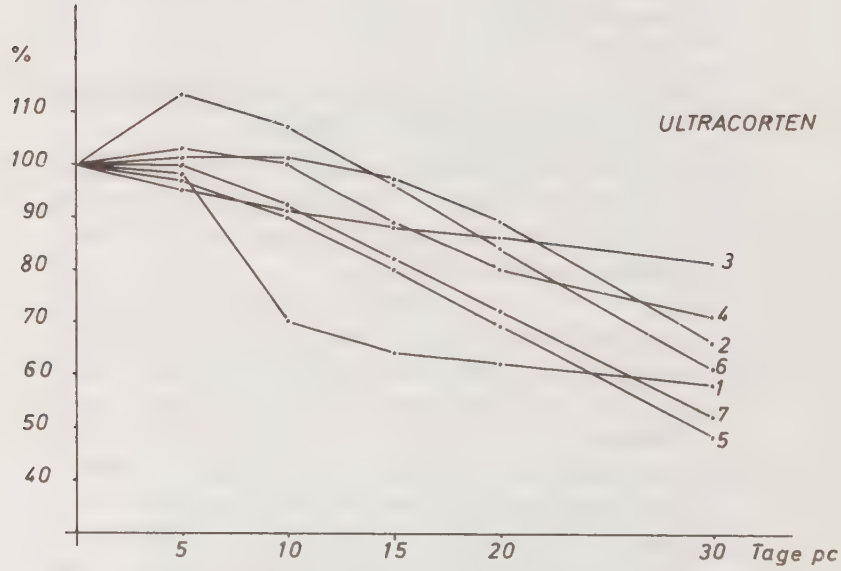
2.) Wirkung von Ultracorten-H auf die Epithelisierung schwerer Verbrennungswunden

Bei den vorliegenden Versuchen wird das handelsübliche Medikament in Ampullen zu 25 mg verwendet. Als Applikationsart erweist sich die i.m.-Injektion am günstigsten.
Es werden 7 Tiere über eine Dauer von 7-16 Tagen behandelt. Wie zu erwarten ergibt die über 7 Tage sich erstreckende Behandlung mit insgesamt 13 Ampullen Ultracorten-H mit einer Wundflächenverkleinerung um 52,9% nach 3o Beobachtungstagen den deutlichsten Effekt gegenüber dem Vergleichswert der Kontrolltiere mit 3%.
Aus dem Ansatzpunkt des Medikaments und den Ergebnissen wird deutlich, daß eine über 7 Tage

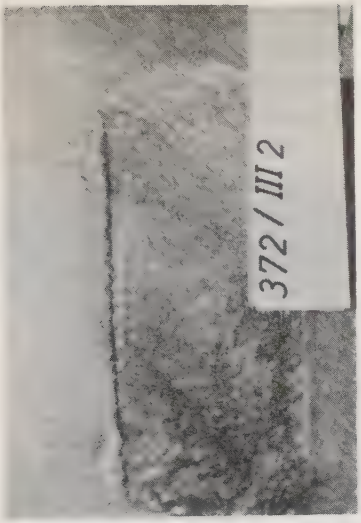
hinausgehende Behandlung den Heilungserfolg nicht mehr steigert, sondern verringert. Die mittlere Wundflächenverkleinerung nach einer 3o-tägigen Beobachtungszeit liegt bei dieser Versuchsreihe bei 38%.

Im einzelnen werden die Tiere wie folgt behandelt:

Nr.1 : 1.-13.Tag pro die 25 mg Ultracorten-H
Nr.2 : 1.-14.Tag pro die 25 mg Ultracorten-H
Nr.3 : 1.-16.Tag pro die 25 mg Ultracorten-H
Nr.4 : 1.-8. Tag pro die 25 mg Ultracorten-H
Nr.5 : 1.-7. Tag pro die 25 mg Ultracorten-H
Nr.6 : 1.-3. Tag pro die 75 mg Ultracorten-H
6.-7. Tag pro die 5o mg Ultracorten-H
Nr.7 : wie Nr.6



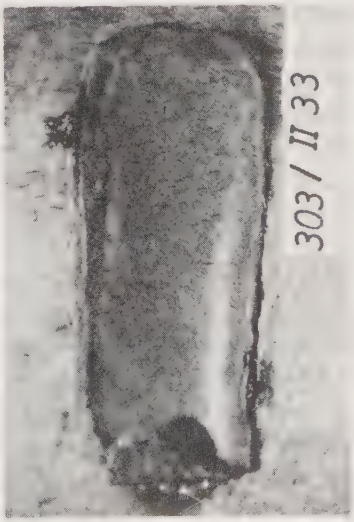
Einfluß von Ultracorten-H auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden

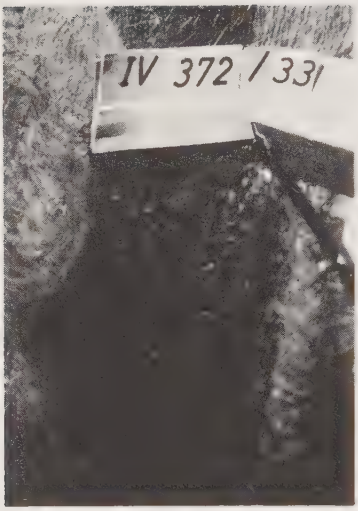


Gelb-braune Nekrose mit
hyperaemischem Randsaum
am 1.Tag post combustionem
(Tier Nr.5 der Ultrac.-H-R.)

Demarkation der Nekrose
13.Tag post combust.
(Tier Nr.2 d.Ultrac.-R.)

Beginn.Nekroseabstoßung,rand-
ständige Epithelisation und
Blutung,24.Tag post comb.
(Tier Nr.3 der Ultrac.-R.)





Unvollständige Nekroselösung,beginnende randständige Epithelisation 29.Tag post combustionem (Tier Nr.6 der Ultracorten-H-Reihe)

Unvollständige Nekroselösung,angedeutete randständige Epithelisation 4o.Tag post combustionem (Tier Nr.1 der Ultracorten-H-Reihe)

e.)Trasylol

1.)In verschiedenen Rinderorganen vorkommende Proteinasehemmstoffe werden Kallikreintrypsininhibitoren genannt(KRAUT,FREY,WERLE 237).
MARX(238)weist die Spezifität dieser Inhibitoren in der Hemmung des Fibrinolysins nach.
Diesen ausschließlich aus Rinderorganen stammenden Inhibitoren gegenüber Trypsin,Chymotrypsin, Kallikrein und Plasmin ist eine große Stabilität gegen Säuren und höhere Temperaturen zu eigen.

Als Trasylol bezeichnet man einen Inhibitor aus Rinderparotis und -lunge,die in ihrer Aminosäurenzusammensetzung identisch sind.
Primär gilt der Inhibitor als ein Hemmkörper für Kallikrein und wird durch die Hemmung der blutdrucksenkenden Wirkung des Kallikrein in vivo quantitativ bestimmt.Als KIE ist die Inhibitormenge definiert,die von 2 Kallikreineinheiten die Hälfte zu hemmen vermag.Die Kallikreineinheit wiederum ist als die Enzymmenge bestimmt,welche die gleiche blutdrucksenkende Wirkung besitzt wie 5 ml dialysierter Menschenharn,der einer Sammelmenge von 5o ml entnommen wird.
Die große Beständigkeit des Inhibitors in sauren Bereichen bis pH 1,o ist bekannt,doch wird immer wieder eine beträchtliche Alkalilabilität angegeben.Allerdings wird auch über Versuche berichtet,bei denen selbst in o,1 n Natronlauge nach 72 Stunden bei 25°C noch bis zu 25% der Aktivität wiedergefunden wird(TRAUTSCHOLD,WERLE, FRITZ 239).
Die Reaktion des Trypsins mit Trasylol verläuft stöchiometrisch,ist außerdem reversibel.Die proteolytische,esterolytische und kininliberierende Aktivität wird durch das Präparat in gleichem Maße hemmend beeinflußt.Bei einem Inhibitorüberschuß wird das Trypsin in jedem Fall

100% gehemmt.Die Hemmreaktion erfolgt bis zur Einstellung eines Gleichgewichts und erfordert eine bestimmte Zeit.Mit zunehmender Inhibitorkonzentration nimmt die Zeitspanne bis zur Erreichung eines konstanten Hemmwerts bei Inkubation des Trypsins mit dem Inhibitor zu.Auch die Hemmung des Kallikrein ist reversibel.Sie verläuft zeitabhängig und im Bereich unter 80% Hemmung linear.Bei Zunahme der Inhibitormenge steigt die Hemmwirkung nicht proportional.Selbst bei größerem Inhibitorüberschuß kommt es zu keiner vollständigen Hemmung des Kallikreins,das mit 5% stets aktiv bleibt.Die Bindung an das Trypsin ist erheblich fester als die an Kallikrein.Die Bindung des Inhibitors an das Enzym geht nicht nur durch Reaktion bereits vorhandener Gruppen vor sich,sondern ist mit einer vorausgehenden Veränderung der Tertiärstruktur oder Umbildung im aktiven Zentrum oder beidem verbunden.

Parenteral wird Trasylol in hohen Dosen verabreicht,die vollkommen reizlos vertragen werden. Die LD_{50} bei der Maus liegt bei 2,5 Mill.KIE/kg. Bezogen auf die über einen festen Zeitraum integrierte wirksame Inhibitormenge nach i.v.-Injektion als 100% ergeben sich für die i.p.-Injektion 75%,die i.m.- 30% und die Infusion der gleichen Inhibitormenge 65%.KALLER(241)findet auch eine weitgehende Resorption des Trasylols nach subcutaner Applikation.Nach primärer Akkumulation des injizierten Inhibitors in der Leber erfolgt eine Fixation in der Niere.Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin.Diese erfolgt im Verlauf von Tagen zum größten Teil als biologisch inaktives Abbauprodukt(TRAUTSCHOLD, WERLE,HAENDLE,SEBENING 242).

Die Grundidee bei einer therapeutischen Anwendung des Inhibitors ist sein Wirkungsmechanismus bei Erkrankungen und pathologischen Gewebsveränderungen, an deren Entstehung proteolytische Enzyme beteiligt sind(WERLE et all. 243). Hierbei hat sich das Interesse mehr und mehr von der Hemmung der reinen eiweißspaltenden Reaktion der vorzeitig aktivierten Pankreasproteinasen der Hemmung der kininliberierenden Aktivität der Enzyme zugewandt. Trypsin und Kallikrein setzen ja aus dem Serumkininogen und dem des Interstitiums die biologisch hochaktiven Kinine frei. Bei der Pankreatitis geht die Kininbildung den autolytischen Gewebsprozessen voraus. Die Kinine fördern dann rückläufig das pathologische Geschehen wegen ihrer kapillarerweiternden Wirkung und der kapillarpermeabilitätssteigernden Effekte(TRAUTSCHOLD 244). Weiterhin sind die Kinine an der Entstehung des Schocks weitgehend beteiligt. Eine der Trasylolwirkungen ist die Hemmung der Kininliberierung durch die sogenannten Kininogenasen.

Im Blut ist ein begrenztes Hemmsystem für Kallikreine vorhanden. Eine wesentliche Eigenschaft dieser Inhibitoren ist ihr sogenanntes "temporäres Hemmverhalten", ihre Hemmung auf Zeit: Sie werden bei längerer Inkubation mit den Enzymen, die sie hemmen, abgebaut und verlieren so ihre Inhibitoreigenschaft. Im Gegensatz dazu wird das Trasylol-Molekül von diesen proteolytischen Enzymen nicht im geringsten angegriffen(WERLE 245).

Bisher werden kininliberierende Proteine nur aus Rinderserum gewonnen. Dabei soll es sich um ein $alpha_1$-Globulin handeln, während das menschliche Kininogen mit den $alpha_2$-Globulinen wandert. Kininigen wird wahrscheinlich in der Leber gebildet. Bei Schockzuständen sinkt sein Spiegel im Serum ab(DINIZ 246).

Zur Kininfreilegung ist eine große Anzahl von proteolytischen Enzymen imstande.Die wichtigsten von ihnen sind:Trypsin,Schlangengiftkomponenten und Kallikrein.

Die Kinine sind chemisch verwandt und in ihren pharmakologischen Wirkungen praktisch identisch. Sie wirken gefäßerweiternd,blutdrucksenkend, permeabilitätssteigernd und sind vielleicht die prominentesten Vertreter aus der Gruppe der "pain producing substances".Kinine werden durch Kininasen abgebaut.Ihre außerordentlich kurze Halblebenszeit im Sekundenbereich läßt eine Abbaubeschleunigung zweitrangig erscheinen.Vielmehr ergibt sich ein wesentlicher therapeutischer Ansatzpunkt durch die Hemmung der Kininbildung.Diese kann durch Trasylol,das Trypsin und Kallikrein an der Aktivierung des Kallikrinogens zu Kallikrein hindert.Außerdem erfolgt durch das Medikament eine Plasmininaktivierung und eine Gerinnungshemmung über Einflußnahme auf die Faktoren VII und IX(HABERLAND 247).

GREEF(248)berichtet von einer Beteiligung des Bradykinins,Kallidins und Histamins bei Schockzuständen,die in den letzten Jahren immer wahrscheinlicher geworden ist.Die beiden Plasmakinine entstehen unter der Einwirkung von proteolytischen Enzymen aus ihren Vorstufen.Zur Stützung dieser Meinung wird gezeigt,daß Ratten unter starker Hitzebelastung einen linearen Anstieg des Serumkininogengehalts zeigen.Dabei verläuft die Kininogenerhöhung im Serum proportional der Temperaturhöhe.

MEYER(249)beschreibt bei Anwendung von Trasylol im Endotoxinschock die Kininogenwerte in der Regel nicht unter 5o% des Ausgangswerts,bei den unbehandelten Tieren dagegen bei 2o-3o%.Auch

der Blutdruckabfall kann durch Trasylol positiv beeinflußt werden.Die Wirkung ist allerdings begrenzt,einmal durch die Höhe des Endotoxinspiegels und zum anderen durch den Zeitpunkt der Anwendung nach der Schockauslösung.Diesen Vorstellungen folgend beschreibt auch HABERMANN(25o) bei Verbrennungen einen gesenkten Kininogengehalt.
Obwohl der direkte Beweis nicht erbracht ist, schließt KALLER(251)aus zahlreichen Experimenten,daß Kinine im Mechanismus entzündlicher Reaktionen neben anderen Faktoren eine wichtige Rolle spielen.Durch die Injektion von Kininen lassen sich experimentell die Erscheinungen einer Entzündung hervorrufen:Erregung der Schmerzrezeptoren,Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Emigration der Leukozyten.Die recht universelle Hemmbarkeit verschiedener Entzündungs- und Oedemformen läßt eine mehr oder weniger starke Beteiligung der Kinine an der Entstehung dieser Krankheitsbilder vermuten.Den Einfluß von Trasylol auf die Blutgerinnung sieht man nur in der Vorphase.Man kann seine Wirkung am besten als "anti-thromboplastisch" bezeichnen (252).

Die Applikationsart hat einen entscheidenden Einfluß auf die oedemhemmende Wirkung.Verabreicht man Trasylol s.c. oder i.p.,lassen sich nur kleine oder häufig nicht signifikante Ergebnisse erzielen.Die Erkenntnis,daß Trasylol eine Hemmwirkung gegenüber mannigfachen Oedemformen besitzt,läßt den Schluß zu,daß die Wirkung dieses Präparats nicht allein durch Fermentinhibition,sondern den Wirkungsmechanismus eines permeabilitätsvermindernden Pharmakons ebenso zustande kommen läßt.Diese Deutung würde alle Befunde komplikationslos klären.Für die Trasylolwirkung scheint wesentlich zu sein,daß unter der

Behandlung eine möglichst hohe Spitzenkonzentration im Blut auftritt,um eine feste Verankerung des Trasylols am Wirkungsort zu erreichen. Dabei muß Beachtung finden,daß die Inhibitorkonzentration im Blut nach der Injektion rasch abfällt.Bereits nach 3 Minuten post injectionem sind nur noch 2o% der verabfolgten Menge im Blut nachweisbar,15 Minuten p.i. weniger als 9% und 3o Minuten p.i. nur noch etwa 4%.Dem raschen Abfall im Blut folgt ein zeitlich verzögerter starker Anstieg der Inhibitorkonzentration in den Nieren,so daß 1 Stunde p.i. bereits 6o% der injizierten Menge dort nachgewiesen werden können(WERLE 253).

Störungen im postoperativen Wundheilungsverlauf wie Serome,Hämatome,Dehiszenzen sowie Infektionen treten unter Trasylol-Therapie etwa um 5o% gegenüber unbehandelten Ratten weniger auf(MATIS 254).Die wichtige Rolle der Proteasen bei der Wundheilung schließt die Forderung ein,diese proteolytischen Prozesse auf ein mittleres Niveau einzuregulieren.Über eine Hemmung der Proteasen kann die heilungsadäquate Reduktion der Permeabilität der Zellgrenzen in der Wunde erreicht werden.Für die Erhaltung einer-bezogen auf die Erfordernisse der Wundheilung-Eupermeabilität ist neben einer Hemmwirkung auf verschiedene,im Wundbereich reichlich freigesetzte Proteasen auch die Aufrechterhaltung des für die Endstrombahn wesentlichen Gleichgewichts zwischen latenter Gerinnung und latenter Fibrinolyse besonders wichtig.

Nach Berichten von ROHEN und CASTENHOLZ(255) hat es den Anschein,als ob sich Ausmaß und Art der Sludge-Bildung in den Irisgefäßen durch vorherige i.v.-Trasylolgabe beim Verbrennungsschock mildern lassen.Zeigt sich damit eine mikrozirkulationsfördernde Trasylolwirkung? (LASCH 256)

Die bei Verbrennungen freigesetzten proteolytischen Fermente können nach Meinung FUERSTENBERG's(257)durch Trasylol inaktiviert werden, wobei HÜNER(258)es als besonders vorteilhaft ansieht,daß Trasylol noch in pH-Bereichen wirksam ist,in dem die körpereigenen Inhibitoren bereits ausgeschaltet sind.

KÖPP(259)empfiehlt ebenfalls zum Abfangen der gesteigerten Proteolyse nach Verbrennungen die Verabreichung von 2oo-3ooooo KIE Trasylol.Als Zusatz verordnet KOSLOWSKI(26o)Torantil und NaCl,eine Ansicht,die auch TAUBERT(261)teilt. Eine kombinierte Verbrennungsbehandlung mit TorantiI,Calcistin und TrasyloI rät SCHMIDT - TINTEMANN(262).

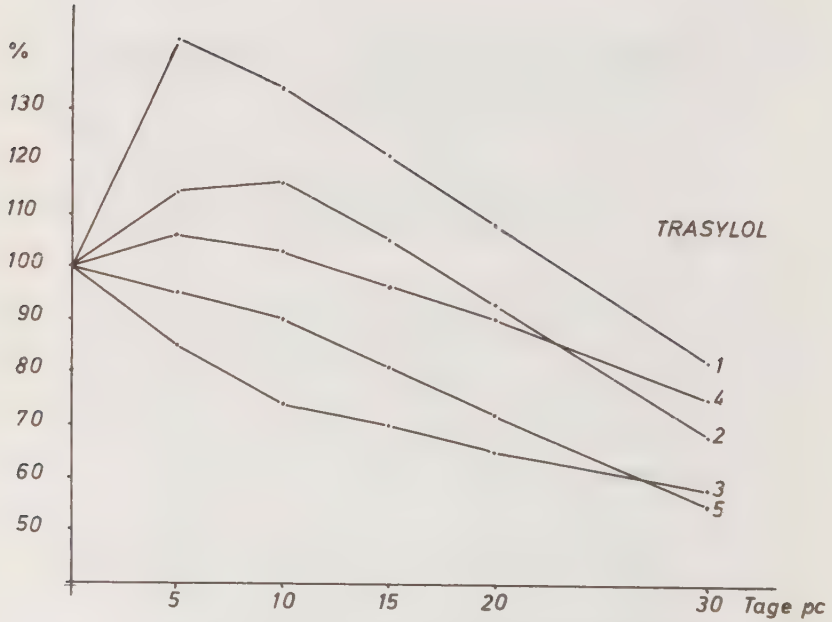
2.)Wirkung von Trasylol auf die Epithelisierung schwerer Verbrennungswunden.

Für die vorliegenden Versuche wird das Medikament freundlicherweise von der Firma Bayer zur Verfügung gestellt.Trotz der geschilderten Nachteile muß die Verabreichung i.p. vorgenommen werden.
Es werden 5 Tiere über eine Dauer von 6-9Tagen mit unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Das günstigste Ergebnis zeigt das 5.Tier,das in den ersten 6 Tagen p.c. pro die 1 Mill.KIE Trasylol i.p. injiziert erhielt.Die Wundverkleinerung beträgt nach der 3o-tägigen Beobachtungszeit 45%.
Entsprechend der unterschiedlichen Dosierung beträgt die Wundheilung zwischen 18%-45% nach jeweils 3o-tägiger Beobachtungszeit.Das schlechteste Resultat erzielt dabei das Tier, das in den ersten 12 Tagen p.c. pro die 1 Mill. KIE Trasylol i.p. erhält.

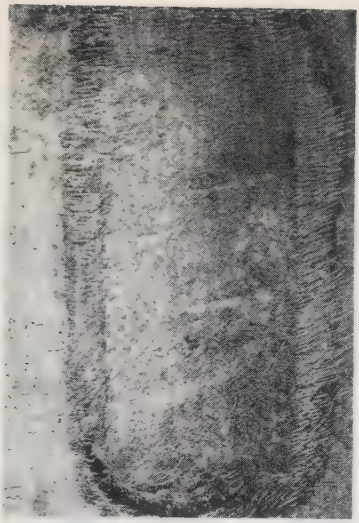
Die übliche Vergrößerung der Wundfläche beträgt am ersten Tag p.c. nur 3%,ein Resultat,das sehr günstig ausfällt.
Am Ende der Beobachtungszeit liegt die durchschnittliche Wundflächenverkleinerung bei 33%, wobei der Vergleichswert der unbehandelten Kontrolltiere um 3o% ungünstiger liegt.

Im einzelnen werden die Tiere wie folgt behandelt:

Nr.1 : 1.-12.Tag pro die 1 Mill.KIE Trasylol
Nr.2 : 1.- 9.Tag pro die 5ooooo KIE Trasylol
Nr.3 : 1.- 9.Tag pro die 5ooooo KIE Trasylol
Nr.4 : 1.- 6.Tag pro die 1 Mill.KIE Trasylol
Nr.5 : 1.- 6.Tag pro die 1 Mill.KIE Trasylol



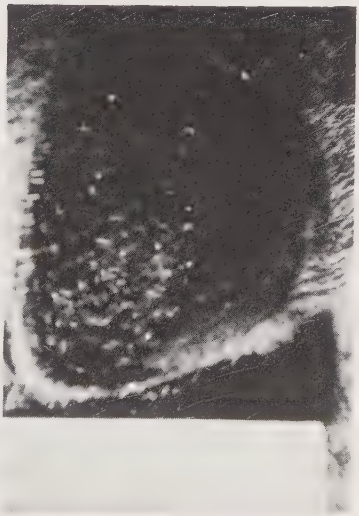
Einfluß von Trasylol auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden

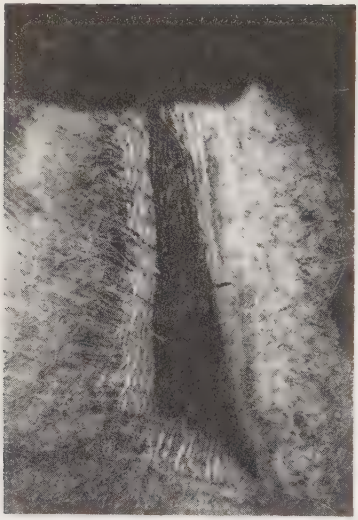


Demarkation der gelb-braunen Nekrose am 5.Tag post combust. (Tier Nr.1 der Trasylol-Reihe)

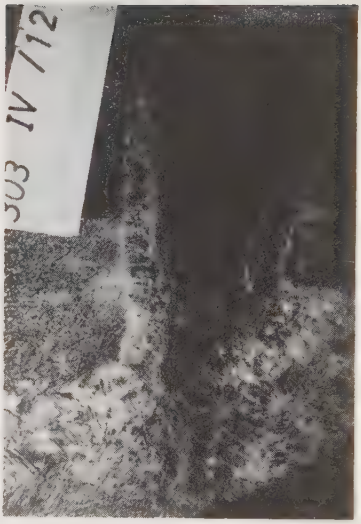
Keine Nekroseablösung! 12.Tag post combust. (Tier Nr.1 d.Trasylol-Reihe)

Vollständige Nekroseabstoßg. beginnende randständige Epithelisation,29.Tag post comb. (Tier Nr.5 d.Trasylol-R.)





Das beste Ergebnis der Trasylol-Behandlung! Fortgeschrittene Wundverkleinerung am 40.Tag post combust. (Tier Nr.5 der Trasylol-Reihe)



Im Gegensatz dazu:Besonders im oberen Wundbereich noch ausgedehnte Wundfläche ohne deutliche Epithelisation am 41.Tag post comb. (Tier Nr.3 d.Trasylol-R.)

f.)Örtliche Kühlung post combustionem durch Auflegen von Eis

1.)Alle höheren Lebewesen besitzen ein kompliziert aufgebautes humoral und neurovegetativ gesteuertes Regulationssystem,das vor allem dann in Funktion tritt,wenn die Konstanz des "Milieu interieur" gestört wird.Es macht Warmblüter von den Umweltbedingungen weitgehend unabhängig und trachtet die Eigenständigkeit des Organismus unter allen Umständen zu erhalten.Diese Regulationsmechanismen sind auch für die Konstanterhaltung der Temperatur verantwortlich oder,was gleichbedeutend ist,für die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen.Unter bestimmten Bedingungen verhindert jedoch gerade diese Temperatur eine optimale Therapie.

Die Hiberno-Therapie findet aus diesen Gründen schon weitgehend Anwendung auf allen Gebieten der Medizin,wo eine Erniedrigung des Zellstoffwechsels lebenserhaltend wirken kann.
Ein weiterer Vorteil der Unterkühlung bei bestimmten Verletzungsarten bietet sich an erwähnt zu werden:In Hypothermie ist das Wachstum und die Aktivität im Körper befindlicher Bakterien gehemmt und diese erweisen sich Bakteriostatika gegenüber empfindlicher.

Die von WALLACE 1949 verbesserte Freiluft-Therapie schwerer Verbrennungsverletzungen macht sich die oben erwähnten Vorteile zu Nutze.
Ebenso hilft die künstliche Hypothermie zur Verlängerung von Operationszeiten bei solchen Eingriffen beizutragen,bei denen ein Herzstillstand unumgänglich erscheint.Wegen des erniedrigten Sauerstoffbedarfs des Organismus bei sinkender Temperatur wird die Wiederbelebungszeit bei oder nach Herzstillstand erheblich verlängert.Ganz allgemein kann der Effekt der

Hypothermie weitgehend mit einer zunehmenden Narkose verglichen werden.
In diesem Zusammenhang darf die van t'Hoffsche-Regel Erwähnung finden,nach der die Reaktionsgeschwindigkeit vieler chemischer Prozesse bei Steigerung der Temperatur um 10°C verdoppelt bis verdreifacht wird.

Bei Verbrennungen mit Gewebskoagulation schließen sich an die Schicht der Koagulation eine Schicht autolytisch zerfallener Zellen und eine entzündlicher Reaktionen an.Biochemisch gesehen kommt es am Übergang vom überlebenden zu dem autolytischen Gewebe durch lokalen Sauerstoffmangel zur pH-Erniedrigung,was wiederum Voraussetzung für die Inaktivierung des Serumtrypsininhibitors ist.So können die körpereigenen Proteasen die autogene Proteolyse beginnen,die die sogenannten"wilden Peptide"hervorbringt,die in ihrer gesamten Wirksamkeit sicherlich noch nicht erfaßt sind(EYSELL 263).

HAINZL(264)deutet die schweren Stoffwechselstörungen nach Verbrennungen nicht durch die Annahme einer Entstehung eines spezifischen Verbrennungstoxins,sondern durch das Entstehen physiologischer Abbauprodukte im Sinne der Autolysekrankheit,die von anderen Erkrankungen oder Traumen nur graduell verschieden ist.

Die Toxizität eines auf 80°C erhitzten Eiweißes findet bei SIMONART(265)seine Erklärung in einem geraden Verhältnis zu der Geschwindigkeit seiner hydrolytischen Spaltung.

Auch FUERSTENBERG(266)macht die O_2-Verarmung des nekrotischen Gewebes für die Entstehung hochaktiver Peptide verantwortlich,die katalysiert werden durch in diesem Milieu wirksame Proteasen.

KOSLOWSKI und REHN(7)geben den lokalen O_2-Mangel als Ursache für die Dekarboxylierung zu N-freien Stoffwechselprodukten und damit für eine Erhöhung der Aminbildung an.Gleichzeitig wird der normale Aminabbau durch die spezifischen Oxydasen gehemmt.

Hypoxische Zustände im Schock mit Fehlen der Ko-Karboxylase begünstigen das Auftreten von Brenztrauben- und Milchsäure durch Aktivierung des anaeroben Kohlehydratabbaus.Die Folge ist ein Verlust an energiereichen Phosphatverbindungen(ADP,ATP und Kreatininphosphat).Durch die sofortige Unterkühlung kann sicherlich auch die von den oben genannten Autoren in der von 15 Minuten bis 3 Stunden post combustionem dauernden Oedemphase durch die in der Herdumgebung atonisch erweiterten Kapillaren und die spastisch verengten Arteriolen auftretende Gewebshypoxie verhindert oder doch zumindest vermindert werden.

Gewebe sind im allgemeinen gegen Kälte weniger empfindlich als gegen Wärme.Wasserarmes Protoplasma kann ohne Schädigung seiner Lebensfunktion sogar gefroren werden.Auf der anderen Seite gerinnt Protoplasma bereits bei einer Temperatur von über 56°C und stirbt ab(HAMPERL 267).

Bei örtlicher Unterkühlung durch einen Eisbeutel kann die Temperatur der Haut auf 4°C,die der tieferen Schichten auf 6-1o°C heruntergedrückt und dadurch eine erhebliche Stoffwechselherabsetzung mit weitgehender Schmerzunempfindlichkeit erzielt werden(HÜGIN 268).

HERRMANN(269)beschreibt das günstige Wirken sofortiger posttraumatischer Kühlung hinsichtlich der Bildung und Ausschwemmung toxischer Substanzen.

BARON(27o)empfiehlt nur zu Beginn der Wundheilung die Hypothermie,weil bei zu langer Anwendung die Regenerationsprozesse ebenfalls gehemmt werden.

BÜRKLE DE LA CAMP(271)hält die Unterkühlung bei der Wundheilung für absolut günstig.

Einen günstigen Einfluß der Hypothermie beschreibt auch JOHANSON(272) bei der Anwendung vom 3.-12.Tag post combustionem.

HÜNER(273)erklärt den Hypothermieeffekt bei der Verbrennungsbehandlung mit der Entstehung einer geringeren Spaltproduktmenge und gleichzeitiger verminderter Toxinresorption wegen der enggestellten Gefäße.

2.)Wirkung sofortiger posttraumatischer Unterkühlung auf die Epithelisierung schwerer Verbrennungswunden.

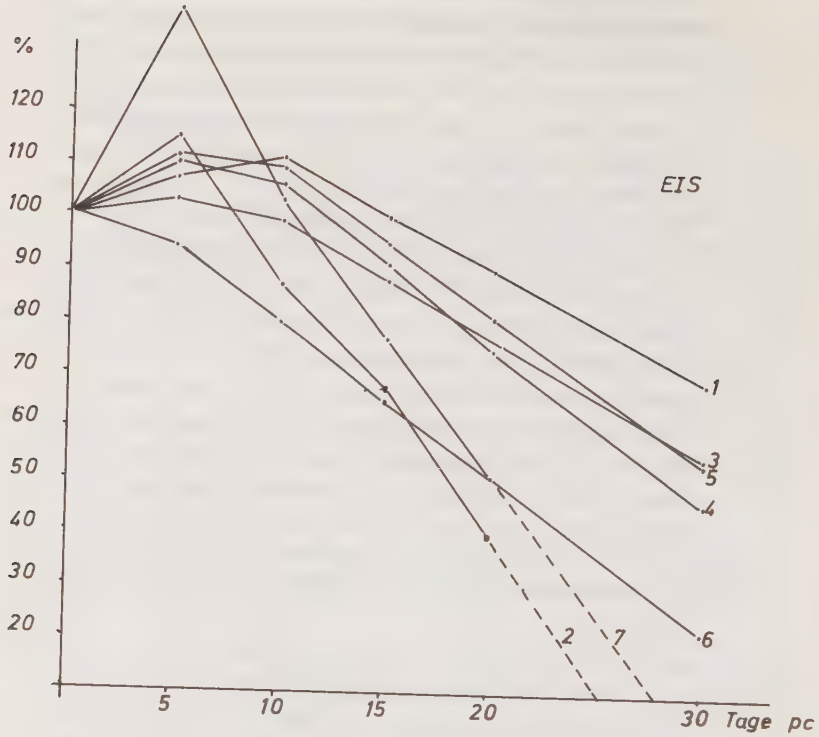
Bei den vorliegenden Versuchen werden zur lokalen Kühlung die in den üblichen Kühlschränken zur Eiswürfelherstellung dienenden Behälter voller Eiswürfel verwendet.Auf gleichmäßiges Aufliegen der Kühlfläche wird geachtet.
Es werden 7 Tiere nach der Verbrennung lokal gekühlt.Die Zeit bis zum Therapiebeginn und die eigentliche Kühldauer werden unterschiedlich festgesetzt.
Bei diesen Versuchen sticht die anfängliche Vergrößerung der Wundflächen vom 1.-5.Tag nach der Verbrennung ins Auge,die am ersten Tag um 53% über dem Vergleichswert aller anderen Tiere liegt.Ist die durch die Kühlung verhinderte maximale Kontraktion der Peptidketten eine Erklärung?

Nach einer Beobachtungszeit von 3o Tagen kann

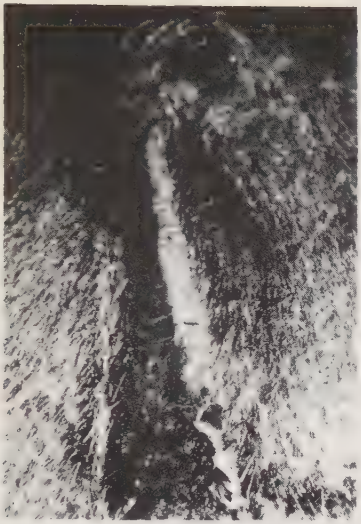
bei zwei Schweinen,die sofort nach der Thermoläsion an der traumatisierten Hautstelle lokal gekühlt werden,keine offene Wundfläche mehr festgestellt werden.Die Ergebnisse der anderen Tiere liegen bei zeitlicher unterschiedlicher Behandlung mit einer 31-78% Wundverkleinerung ebenfalls günstig.Dabei zeigen die sofort nach der Verbrennung lokal gekühlten Tiere eine Wundabheilung auf 25,3% des Ausgangswerts,die 7 Minuten nach dem Trauma lokal gekühlten Tiere eine auf 62% und die 15 Minuten nach der Läsion gekühlten Schweine eine auf 54%.
Der Mittelwert aller Tiere liegt nach einer 3o-tägigen Beobachtungszeit bei einer 65 %-igen Wundverkleinerung,wobei der Unterschied zu dem Vergleichswert der unbehandelten Kontrolltiere mit 62% sehr eindrucksvoll ausfällt.

Im einzelnen werden die Tiere wie folgt behandelt:

Nr.1 : 7 Min.p.c. 1o Min.Kühlung
Nr.2 : 3o Sek.p.c. 4 Min.Kühlung
Nr.3 : 7 Min.p.c. 4 Min.Kühlung
Nr.4 :15 Min.p.c. 4 Min.Kühlung
Nr.5 :sofort p.c. 4 Min.Kühlung
Nr.6 wie Nr.5
Nr.7 : sofort p.c. 6 Min.Kühlung

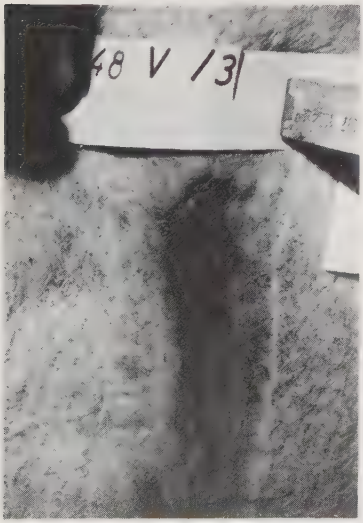


Einfluß posttraumatischer, lokaler Unterkühlung auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden

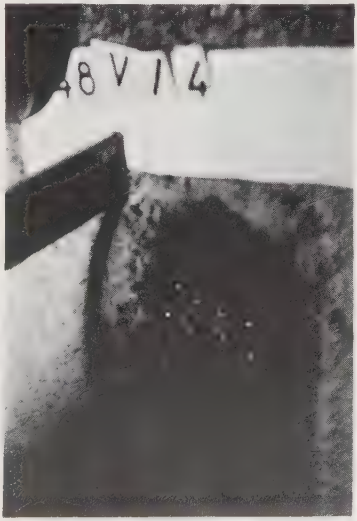


Vollständige Abstoßung der Nekrose,fast abgeschlossene Wundheilung durch randständige Epithelisation
2o.Tag post combust.
(Tier Nr.2 der Unterkühlungs-Reihé)

Fast abgeschlossene Wundheilung durch randständige Epithelisation,28.Tag p.c.
(Tier Nr.7 d.Unterkühl.R.)

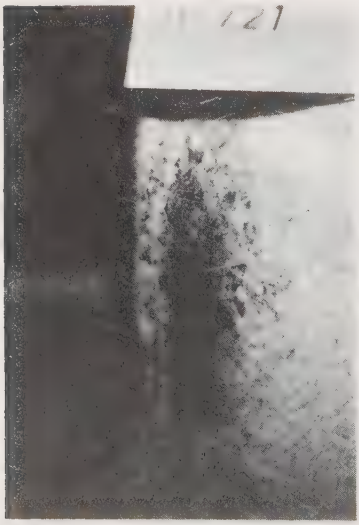


Fortgeschrittene Wundheilung,28.Tag post comb.
(Tier Nr.4 d.Unterk.R.)



Fortgeschrittene Wundheilung,
28.Tag post comb.
(Tier Nr.3 d.Unterk.R.)

Durch randständige Epithelisation fortgeschrittene Wundheilung am 4o.Tag post combustionem
(Tier Nr.5 der Unterk.R.)



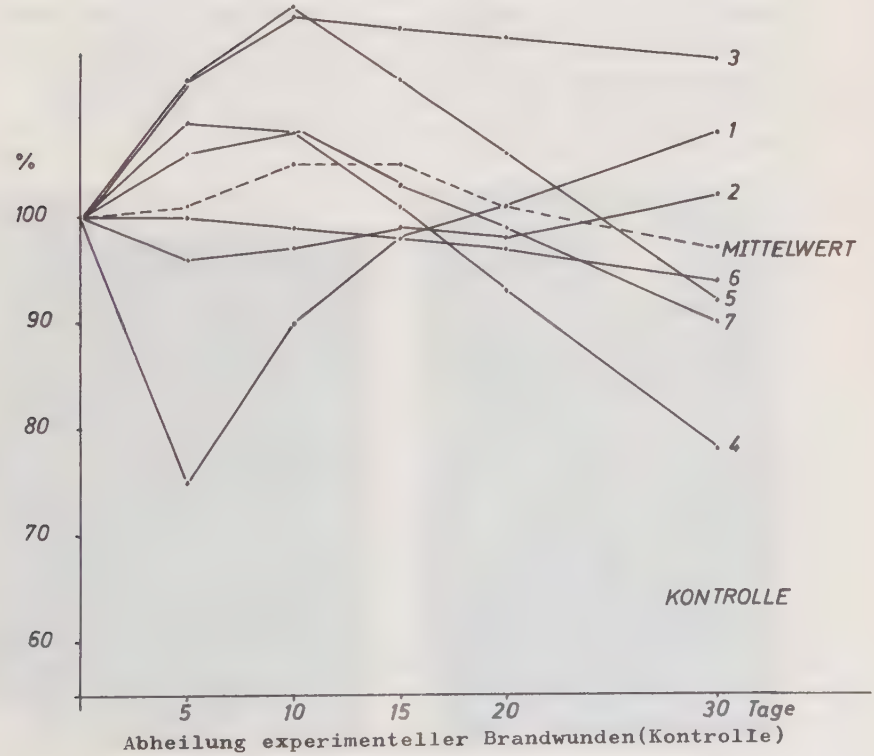
(Tier Nr.1 d.Unterk.R.)

g.)Unbehandelte Kontrolltiere

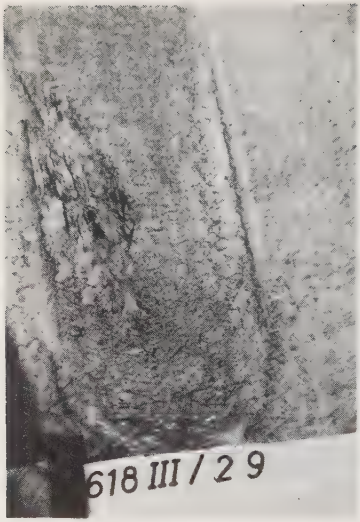
1.)Unter der geschilderten Versuchsanordnung werden 7 Tieren drittgradige Verbrennungen beigebracht. Ohne Behandlung wird der Ablauf der Wundheilung beobachtet.Das Verhalten dieser Tiere unterscheidet sich nicht von dem der behandelten.

2.)Wundheilung experimenteller Brandwunden(Kontrolle)

Bei nur 57,1% der Tiere kommt es nach einer 3o-tägigen Beobachtungszeit zu einer Wundverkleinerung.Das beste Ergebnis führt am Ende des ersten Monats p.c. zu einer Wundverkleinerung von 22%.Die Ergebnisse der anderen Tiere schwanken zwischen einer 0%-22%-igen Wundab - heilung.
Der Mittelwert nach 3o Tagen beträgt 3%.



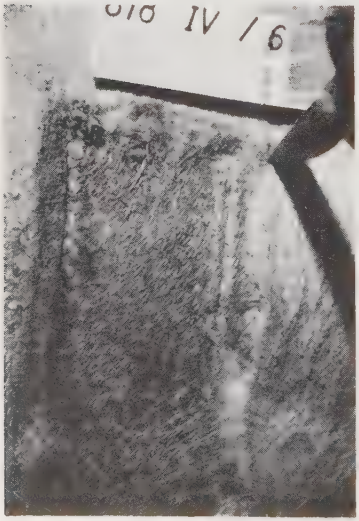
Abheilung experimenteller Brandwunden(Kontrolle)

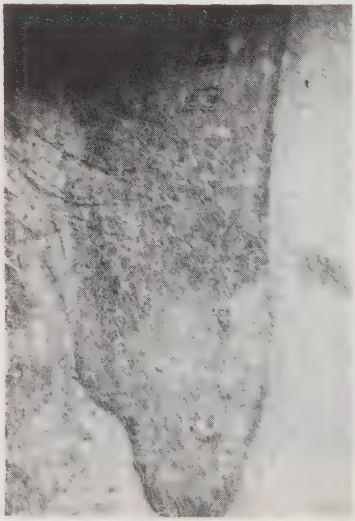


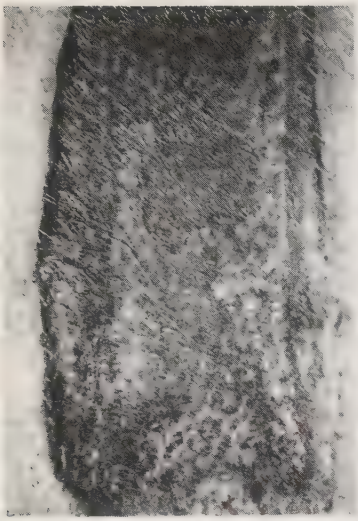
Gelb-braune Nekrose,
hyperaemischer Randsaum
1.Tag post combust.
(Tier Nr.1 d.Kontr.R.)

Deutlich über den Abdruck
des Verbrennungsstempels
hinausreichende Nekrose
6.Tag post combust.
(Tier Nr.6 d.Kontr.R.)

Fortschreitende Demarka-
tion,hyperaemischer Rand
9.Tag post combust.
(Tier Nr.3 d.Kontr.R.)

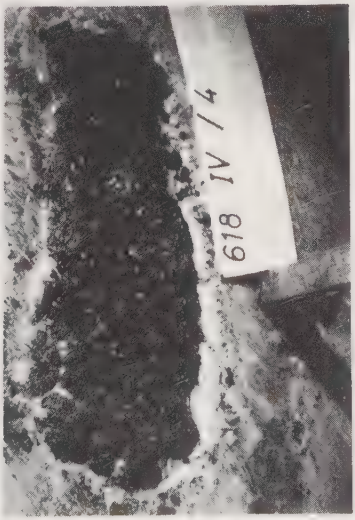






Beginnende Nekroseab-
stoßung, zögernde rand-
ständige Epithelisation
2o.Tag post combust.
(Tier Nr.2 d.Kontr.R.)

Fortschreitende Nekroseabstoßung und beginnende
randständige Epithelisation am
3o.Tag post comb. (Tier Nr.7 d.Kontr.R.)
41.Tag post comb. (Tier Nr.5 d.Kontr.R.)



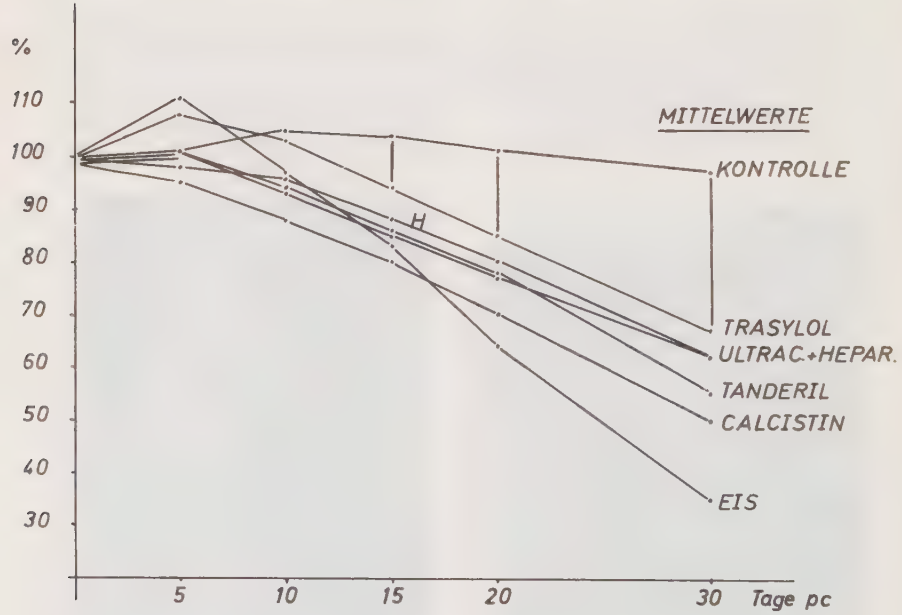
h.)Mittelwerte

Die folgende graphische Darstellung bringt die Mittelwerte aller Versuchsergebnisse zur Abbildung.

Die posttraumatische Unterkühlungsbehandlung zeigt die günstigste Beeinflussung der Wundheilung schwerer Verbrennungswunden.

Nach einer 30-tägigen Beobachtungszeit ergeben sich folgende Mittelwerte hinsichtlich der Wundverkleinerung:

Lokale Kühlung	65%
Calcistin	50%
Tanderil	45%
Ultracorten-H	38%
Heparinoid	38%
Trasylol	33%
Kontrolle	3%



Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Verkleinerung experimenteller Brandwunden(Mittelwerte)

6.)Diskussion der Ergebnisse

Bei den durchgeführten Vorversuchen werden post combustionem Serumeiweiß,Blutbild,Gerinnungsstatus und Elektrolyte beobachtet und analysiert. Die graphischen Darstellungen berichten über die Ergebnisse.

Über die Bedeutung des Histamins bzw. der H-Substanzen bei Thermoläsionen gibt es unterschiedliche Ansichten.WENSE(7o),DRAGSTEDT und MEAD(74) stehen mit ihren Meinungen im Gegensatz zu JÄGER und KÖPP(75),BÜRKLE DE LA CAMP(76),KOSLOWSKI(65), PETERS(56) und HILDEBRANDT(62),die dem Histamin bzw.den H-Substanzen bei Thermoschäden eine wichtige Rolle zuschreiben.

Die Anwendung des Präparats Calcistin bestätigt die Vorstellung von CODE(159),KOSLOWSKI(16o) und SCHREUS(158)über die Behandlung von Verbrennungen. Während der Versuche zeigt die 5 T_{age} lang p.c. behandelte Serie die günstigsten Ergebnisse,was den Vorstellungen von BARSOUM und GADDUM(64)mehr als denen von KOSLOWSKI(65)entsprechen könnte. Der Mittelwert aller mit Calcistin behandelten Tiere liegt signifikant über dem der Kontrollserie, so daß eine Beteiligung des Histamins an der Pathogenese der Verbrennungsläsionen angenommen werden muß.

Pathologisch-anatomisch und pathologisch-histologisch fällt bei Verbrennungen immer wieder die Stase in den Gefäßen der betroffenen Gebiete auf (13).Die Anwendung eines Gerinnungshemmers könnte die Ausdehnung der Nekrose verhindern.Das bei den Versuchen verwendete Heparinoid G 3819o wird nach Untersuchungen von WILHELMI(171)auch als Antiphlogistikum verwendet.Außerdem wird in neuerer Zeit diesem Präparat auch noch eine blutdrucksenkende,

antiexsudative, spasmolytische, antianaphylaktische, antipyretische, antilipaemische und Hyaluronidase-hemmende Wirkung nachgesagt(179).

In der mit dem Heparinoid behandelten Serie kommt es zum Tod eines Tieres durch inneres Verbluten. Damit zeigt sich das Medikament einem Schwesterpräparat ähnlich, bei dessen Anwendung ebenfalls tödliche Blutungen gesehen werden.
Der mannigfache Angriffspunkt des Heparinoids zeigt sich in den günstigen Ergebnissen der mit diesem Präparat behandelten Serie, deren Mittelwert signifikant über dem Vergleichswert der Kontrolltiere liegt. Die Ergebnisse stützen die Ansicht von LARSON(184) und BERGENTZ et all.(185).

Ähnliche Angriffspunkte werden vom Tanderil erwartet. Die bei jeder Verbrennung entstehende Azidose im und um das geschädigte Gewebe(2o) kommt dem Wirkungsmechanismus des Medikaments zugute. So bleibt die antiphlogistische Wirkung nur auf das geschädigte Gewebe beschränkt, und zwar über eine Beeinflussung des gestörten Zellstoffwechsels (2o2, 2o3, 2o4, 2o5, 2o6, 2o7, 2o8, 2o9, 21o). Während der Versuche können ähnlich eindrucksvolle Ergebnisse erzielt werden wie nach der entsprechenden Literatur erwartet wird(197, 198).
Der Mittelwert aller mit diesem Präparat behandelten Tiere liegt signifikant über dem Vergleichswert der Kontrolltiere.

Obwohl der Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide noch nicht eindeutig geklärt ist, werden sie in zahlreichen Verwendungsformen als Antiallergika, Antiphlogistika und Antirheumatika angewendet. Neben der mesenchymalen Hemmung(212), Minderung auftretender Schockzeichen bleibt gerade bei Ver-

brennungen der Ausgleich der lokalen Elektrolytstörungen interessant(217,22o).Der bei Kortikoid-Anwendung unter der gegebenen Fragestellung zu erwartende negative Effekt auf die Wundheilung bleibt wie aus den Ergebnissen ersichtlich aus. Der hemmende Einfluß auf die Reepithelisation (234,235)wird scheinbar von den anderen Kortikoid-Wirkungen überspielt.Oder nimmt Ultracorten in den verwendeten Dosen keinen Einfluß auf die Epithelregeneration?
Auch in dieser Serie liegt der Mittelwert signifikant über dem Vergleichswert der Kontrolltiere.

Über den Fermentinhibitor Trasylol ist viel Widerspruchvolles berichtet worden.Einer therapeutischen Anwendung liegt die Vorstellung einer Hemmung der krankhaft gesteigerten Proteolyse zugrunde (24o).In letzter Zeit hat sich eine Wandlung der Vorstellung von der Trasylolwirkung vollzogen. Dabei steht jetzt die Hemmung der Kininliberierung durch Kininogenasen im Vordergrund,ein Vorgang, der bei Temperaturschäden eine ganz besondere Rolle spielt(24o,247).Obwohl bei den durchgeführten Versuchen eine optimale Verabreichung des Medikaments nicht erfolgen kann,um eine maximale Konzentration im Blut zu erreichen(251),liegt der errechnete Mittelwert immer noch deutlich über dem Vergleichswert der Kontrolltiere.Die Ergebnisse bestätigen die Ansichten vieler Autoren(257,258,259,26o,261,262).

Die Vorteile einer Hibernotherapie liegen bei Thermoläsionen klar auf der Hand.Neben der Senkung des Stoffwechsels der einzelnen Zelle und damit der Verminderung des gesetzten Schadens ergeben sich weitere Vorteile.Die von WALLACE

weiterentwickelte Freiluftherapie schwerer Verbrennungen macht sich alle diese Vorteile zu Nutze. Bei einer örtlichen Unterkühlung durch einen Eisbeutel kann die Hauttemperatur auf 4°C, die der tieferen Schichten auf 6-16°C gesenkt werden(268). Die sehr guten Ergebnisse bei den Versuchen, mit posttraumatischer lokaler Kühlung eine beschleunigte Abheilung thermischer Hautläsionen zu erzielen, sind eindrucksvoll. Die Ergebnisse bestätigen die Ansichten vieler Autoren(269,270,271).

Die Kontrolltiere, bei denen es nur bei 57% der Schweine nach der üblichen 30-tägigen Beobachtungszeit überhaupt zu einer geringgradigen Wundverkleinerung kommt, machen den Erfolg der verwendeten Präparate deutlich.

III. Zusammenfassung

Zunächst wird die Literatur der Verbrennungskrankheit besprochen.Besonderes Augenmerk gilt den Vorgängen im hitzegeschädigten Gewebe.Die Frage nach den Faktoren,die die Wundheilung nach Verbrennungen stören oder fördern,führt zu der vorgelegten Arbeit.

In Vorversuchen werden nach standardisierten drittgradigen Verbrennungen am Schwein Blutbild,Serumeiweißgehalt,Gerinnungsstatus und Serumelektrolyte überprüft.

Sodann wird der Einfluß verschiedener Medikamente auf die Heilung drittgradiger standardisierter Brandwunden untersucht.Zu Behandlung werden herangezogen:Calcistin,Ultracorten-H, Tanderil,Heparinoid G 38190,Trasylol und lokale Kühlung.

Auf reproduzierbare Ausdehnung und Tiefe der Verbrennung sowie auf einheitliche Ernährungs- und Umweltbedingungen während des Versuchs wird geachtet.

Der Ablauf der planimetrisch erfaßten Wundheilung zeigt nach einer einheitlichen 30-tägigen Beobachtungszeit verschiedene Grade der Wundverkleinerung,die bei der örtlichen Kühlung 65% erreicht.Dabei spielen der Zeitpunkt des Einsetzens und die Dauer der Unterkühlung eine Rolle.

Unter Behandlung mit Calcistin verkleinert sich die Oberfläche der Brandwund nach 1-monatiger Versuchsdauer um etwa 50%.Dabei wird die Antihistaminwirkung in der ersten posttraumatischen Phase deutlich.

Tanderilbehandlung ergibt eine 45%-ige Verklei-

nerung der Wundfläche.Dieses Medikament hat verschiedene Angriffspunkte,die diskutiert werden.

Eine Corticoid-Behandlung mit Ultracorten-H führt einer Wundverkleinerung um 38%.Der in der Literatur beschriebene Hemmungseffekt auf die Epithelregeneration kommt nicht zum Ausdruck.Das gleiche Ergebnis zeigt die Heparinoid-Behandlung.Die zur Vergrößerung des Gewebsverlustes führende posttraumatische Stase in den Gefäßen um die Brandwunde herum,kann durch die Hemmung der Gerinnung offenbar verhindert werden.Weitere Wirkungen des Heparinoids werden diskutiert.

Trasylol,der Proteinasenhemmstoff,führt bei intraperitonealer Injektion,die eine optimale Konzentration im Blut vermutlich nicht erreichen läßt, immerhin zu einer Wundverkleinerung um 33%.Dies wird mit einer Hemmung der Freisetzung der in der zweiten Phase der Wundheilung wirksamen Kinine erklärt.

IV. Literaturverzeichnis

(1) FUERSTENBERG,H.S. Zur Pathophysiologie des Verbrennungsschadens
Unfallheilk. 66,18o(1961)

(2) HEISTER,J. Pathophysiologie und Therapie von Verbrennungen
Zentrorg.ges.Chir. 169,126(1962)

(3) NORWICH,J. zit.n. REHN Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Verbrennungskrankheit
Habilitationsschrift,Freiburg 1956

(4) MÜLLER,F.E. Grenzen der Behandlungsmöglichkeit und Mortalität schwerer Verbrennungen
Unfallheilk. 87, 121-124(1966)

(5) PHILIPS,COPE Burn therapy:I.Concealed progress due to a shifting battle-front
Zentralorg.ges.Chir. 164,11(1961)

(6) REHN,J. u. KOSLOWSKI,L. Praktikum zur Verbrennungskrankheit
Ferd.Enke Verlag,Stuttgart 196o

(7) REHN,J. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Verbrennungskrankheit
Habilitationsschrift,Freiburg 1956

(8) MOYER,C.A. The sociologic aspects of trauma with particular reference to thermal injury
Am.Surg. 137,628(1953)

(9) FARMER,A.W.,SHANDLING,B.S. Review of burn admissions
J.Trauma(Baltimore) 3,425-432(1963)

(1o) HOCHMUTH,R.E.,ZIFFREN,S.E. Results of the treatment of severe burns
Surg.Gynec.Obstet. 117,54o-546(1963)

(11) wie (6)

(12) wie (6)

(13) wie (6)

(14) GREUER,W. Eine neue Behandlungsmethode bei Verbrennungen dritten Grades
Dtsch.Ges.Wes. 3,214(1948)

Über die Behandlung der Verbrennungskrankheit
Dtsch.Med.Wschr. 1949,12o5

(15) GREUER,W. Zur Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit
Klin.Chir. 198,257(1959)

(16) HEILMEYER,L. Die traumatische Entzündung
Chirurg 8,374 (1959)

(17) HABELMANN,G. Immunbiologische Noxinfragen
Zbl.Chir. 195o,433

(18) MARKGRAF,W. Die posttraumatische intravasale Proteolyse und ihre Behandlung
Unfallheilk.66,238(196o)

(19) NICOLETIS,C. Phénomènes enzymatiques locaux an niveau des zones brûlées
Acta Chir.Plast.(Prague) 6,186-195(1964)

(2o) FUERSTENBERG,H.S. Zur Frage der Pathophysiologie des Verbrennungsschadens
Unfallheilk.66,18o(1961)

(21) PETERS,R.A. The biochemical lesion in thermal burns
Brit.med.Bullt. vol.3,No.4-5,81 (1945)

(22) wie (15)

(23) wie (6)

(24) BERSEN,Th. Kurzes Lehrbuch der Enzymologie
Leipzig 1937

(25) BELOFF,A.,PETERS,R.A. The proteinase of skin
J.Physiol. 1o3,461 (1945)

(26) GREUER,W. Studien zur Biologie und Therapie des Verbrennungsschadens
Klin.Chir.177,213(1957)

(27) wie (18)

(28) ALLGÖWER,M.,SIEGRIST,I.
Verbrennungen Springer Verlag 1957

(29) GREUER,W. Die proteolytischen Enzyme in Pathophysiologie und Therapie
Ther.d.Gegenw. 1959,1o8

(3o) ROBERTSON,B.,BOYD,G.
zit.n.(7)

(31) UNGAR,G.,DAMGARD,E. Tissue reactions to anaphylactic and anaphylactoid stimuli
Proc.Soc.Exper.Biol.87,378(1954)

(32) PFEIFFER,H. Theorien des Verbrühungstodes
Wien.klin.Wschr.32,1195-12o1(1919)

(33) BÄHLS,G. Kurze Mitteilung über periphere Radialislähmung nach Verbrennung
Med.Welt 11,857(1937)

(34) FLÜGEL,F. Polyneuritis nach Verbrennung
Nervenarzt 18,499-5o1 (1947)

(35) HENSCHEN,C. Behandlung der Friedens- und Kriegsverbrennungen
Helvet.med.Act.8,77-148(1941)

(36) JACKSON,T.M.,LEE,W.A. The role of plasma protein denaturation in the thermal burn syndrome
Am.Surg.3o,2o-34(1964)

(37) KELLNER,A.,ROBERTSON,T. Selective necrosis of cardiac and skeletal muscle induced experimentally by means of proteolytic enzym solution given intravenously
J.exper.Med.99,387 (1954)

(38) PFEIFFER,H. Die Eiweißzerfallsvergiftung
Krankheitsforschg.1,4o7(1925)

(39) wie (28)

(4o) FELIX,K. Die Bedeutung der Polypeptide für Physiologie und Pathologie
Hippokrates 3o,233(1959)

(41) REHN,J. Untersuchungen zum postoperativen Verhalten der Aminosäuren
Langenb.Arch. 29o,466(1959)

(42) WERLE,E. Zur Kenntnis der blutdrucksenkenden Wirkung des Trypsins
Arch.exp.Path.u.Pharm.225,369(1955)

(41) REHN,J.,ZIEGLER,E. Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Kollapses
Dtsch.med.Wschr. 1958,56o

(43) KOSLOWSKI,L. Autointoxikation und ihre Behandlung
Dtsch.med.Wschr.86,922(1961)

(44) MENKIN,V. Biochemical mechanismen in in - flammation,2nd.Edition,Charles C.Thomas Springfield 1956

(45) HÜNER,H. Autointoxikation und Autoimmunisation,Beitrag zur Problematik der Verbrennungskrankheit
Chirurg 36,99-1o3(1965)

(46) HEYDE,H.,VOGT,W. Studien über die Wirksamkeit des aseptischen,chirurgischen Gewebszerfalls und Versuche über die Ursachen des Verbrennungstodes
Exper.Med.1,59(1913)

(47) PFEIFFER,H. Kritik der Theorie des Verbrennungsschadens und -Todes
Wien.klin.Wschr.32,1195(1919)

(48) SIMONART,M.A. Conceptions actuelles sur les brûlures
Bullt.Acad.Roy.Méd.Belg. 12,116(1947)

(49) wie (32)

(5o) wie (46)

(51) BERNHARD-KREISS,E. Experimenteller Beitrag zur Frage des Spättodes bei Verbrennungen Z.exper.Med.1,59(1913)

(52) wie (46)

(53) RADVIN,J.S.,FERGUSON,L.K. zit.n.(7)

(54) wie (32)

(55) wie (46)

(56) BIRKE,G.,LILJEDAHL,S.O.,DUNER,H.,TROELL,L., PERNOW,B.,PLANTIN,L.O. Histamine,catecholamines and adrenocortical steroids in burns Act.chir.scand.114,87 (1958)

(57) MOON,V.H. Schocksyndrom Dtsch.med.Wschr.1934,1667

(58) EPPINGER,H. Permeabilitätspathologie Springer Verlag Wien 1949

(59) MÜLLER,M. Neue Erkenntnisse über Wesen und Behandlung der Verbrennungskrankheit Dtsch.med.Wschr.78,1o71-1o73(1953)

(6o) SCHMIDT,L. Schockproblem einst und jetzt Med.Klin.49,143-145(1954)

(61) STÜTTGEN,G.,JAKOB,W. H-Substanzen des menschlichen Liquors Nervenarzt 23,6o(1952)

(62) HILDEBRANDT,F. Auftreten gefäßerweiternder Substanzen nach Kurzwellenbestrahlung Quellen exper.Path.u.Pharm.19o,197(1938)

Über den Einfluß der Kurzwellen,der Diathermie und des Fango auf den Histamingehalt im Blut und im Gewebe Klin.Wschr.XIX,27o(194o)

(63) HARRIS,G. Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe Georg Thieme,Leipzig 1936

(64) BARSOUM,G.S.,GADDUM,J.H. Estimation of histamin in blood
Proc.Roy.Soc.Vict. 29 Vol. 1373-1378(1937)

(65) KOSLOWSKI,L. Histamine und Antihistamine in der Chirurgie
Langenb.Arch. 295,446(196o)

Autolysekrankheiten in der Chirurgie
Stuttgart 196o

(66) KOSLOWSKI,L. Autolysekrankheiten in der Chirurgie,Stuttgart 196o

(67) wie (28)

(68) wie (5o)

(69) wie (65)

(7o) WENSE,Th.
zit.n.(7)

(71) wie (7o)

(72) BERNHARD-KREISS,E. Bedeutung des Histamins und seine Wirkung als Ursache des Spättodes nach Verbrennungen
Exper.Med.1o4,756-786(1939)

(73) SCHÖLMERICH,P. Zur pathologischen Physiologie der Überhitzung durch Strahlung
Exper.Path.u.Pharm. 2o5,441-169(1948)

(74) DRAGSTEDT,MEAD
zit.n.GUGGENHEIM,M.
Die biogenen Amine
S.Karger,Basel,New York 1951

(75) JAEGER,F.
Unfallchirurg.Tagung,Tübingen März 1958
Niederschrift der Referate und Diskussionsbemerkungen S.93

(76) BÜRKLE DE LA CAMP,H. Die Verbrennungskrankheit
Unfallheilk.71,2o(1962)

(77) KOSLOWSKI,L. Autointoxikation und ihre Behandlung
Dtsch.med.Wschr.86,922(1961)

(78) ZINCK,K.H. Die Verbrennungskrankheit
Unfallheilk.47,1o(1954)

(79) BLÜTHGEN,H. Beitrag zur Pathologie der Verbrennung
Frankf.Z.Path.58,85(1944)

(8o) BÜCHNER,F.
Lehrb.Allg.Path. 3.Auflage
Urb.-Schwarzbg.,München-Berlin 196o

(81) wie (15)

(82) LINDNER,J. Aktuelle Probleme der Wundheilung
Dtsch.Med.J. 17,18,514-525(1966)

(83) KOSLOWSKI,L. Wundheilung,Wundinfektion,Wundbehandlung
Chirurg 38,8,347-352(1967)

(84) MOHR,H.J. Wundheilung und -störungen
Hippokrates(Stuttgart) 38,125-131(1967)

(85) GEORGIADE,N.,LUCAS,M.,GEORGIADE,R.,GARRETT,W.
The use of new topical antibacterial agent for the control of infection in the burn wound
Plast.Reconstr.Surg.39,349-356(1967)

(86) CASON,J.S.,JACKSON,D.M.,LOWBURRY,C.J., RICKETTS,C. Antiseptic and aseptic prophylaxis for burns:use of silver nitrate and of isolators
Brit.Med.J. 1966,II,1228-1294

(87) KOSLOWSKI,L. Verbrennungen bei Kindern
Kinderchir.2,3-24(1965)

(88) WANKE,M.,GRÖZINGER,K.H.,HARTMANN,R.
Deckung ausgedehnter flächenhafter Hautdefekte mit einer neuen Dreichicht-Kollagenfolie
Lang.Arch.Klin.Chir. 314,99-116(1966)

(89) KÖHNLEIN,H.E. Experimentelle Untersuchungen von Notverbänden bei Verbrennungen
Lang.Arch.Klin.Chir.313,744-746(1965)

(9o) THIELEN,R.G.,METZ,R. Plastische Deckung ausgedehnter,infizierter Verbrennungen unter Verwendung devitalisierter Hautpräparate
Chirurg 37,5o2-5o6(1966)

(92) wie (9o)

(91) MARTIN,M.M.,BOYER,B.E.,CHARDACK,W.M., SANTOMAURO,A.P. Synthetic skin in lien of homografts in the treatment of extensive third degree burns further observations
Trans.3.Int.Congr.of Plast.Surg.1964,163-169

(93) LARSON,D.L. Closure of the burn wound(S ymp.)
J.Trauma(Baltimore) 5,254-256(1965)

(94) BOLTES,T.E. Burn management in children(Symp.)
STH.Med.J.56,1o89-1o94(1963)

(95) wie (87)

(96) MARKGRAF,W. Sofort- und Spätmaßnahmen nach Hitzeschäden
Langb.Arch.Klin.Chir.3o8,49-55(1964)

(97) TAYLOR,P.H.,MONCRIEF,J.A.,PUGSELY,L.A.,ROSE,L. SWITZER,W.E. The mangement of extensively burned patients by staged excision
Surg.Gynec.Obstet.115,347-352(1962)

(98) wie (9o)

(99) TRUCKENBRODT,H. Behandlung von Verbrühungen und Verbrennungen bei Kindern
Pädiatr.Prax.5,6o5-611(1966)

(1oo) SCHMORANZER,H. Neue Möglichkeit der Wundbehandlung mit hochprozentigem Wasserstoffperoxyd
Med.Bild 9,44-47(1966)

(1o1) wie (86)

(1o2) MIR Y MIR,L.,BENEDITO,R. Debridement by acids in the general treatment of patients with extensive burns
Trans.3.Int.Congr.Plast.Surg.1964,177-182

(1o3) TAUBERT,G. Pathophysiologische und therapeutische Probleme der Verbrennungskrankheit
Dtsch.Ges.Wes.18,1573-1582(1962)

(1o4) PRUDEN,J.F. Wound healing produced by cartilage preparations
Arch.Surg.89,1o46-1o59(1964)

(1o5) SINKEVICH,V.P. The treatment of wounds and burns with bacteriostatic hemopaste
Chirurgija(Moskau)41,2,81-85(1965)

(1o6) AHNEFELDT,F.W.,ALLGÖWER,M.,CONTZEN,H.,ROTH,W. Fortschritte in der Lokalbehandlung von Verbrennungen
Unfallheilk.65,18o-19o(1962)

(1o7) wie (83)

(1o8) STRUCK,H.,HERNANDEZ-RICHTER,J. Über den Einfluß eines Antiphlogistikums auf die Wundheilung im Tierversuch
Chirurg 38,8,363-368(1967)

(1o9) ARTZ,P.C.,ARONS,M.S. Infection in the burn patient
Clin.Med.73,2,57-62(1966)

(11o) GLOOR,F. Pathologisch-anatomische Befunde bei tödlichen Verbrennungen
Praxis(Bern)55,211-213(1966)

(111) ORDER,ST.E.,MASON,A.D.,WALKNER,H.L.,LINDBERG, W.E.,MONCRIEF,J.A. The pathogenesis of second and third degree burns and conversion to full thickness injury
Surg.Gynec.Obstet.12o,983-991(1965)

(112) HAYASCHI,T.,BLOCKER,T.G.,NOWINSKI,W.W. Existence of apparent metabolic block in human granulation tissue
J.Surg.Res. 6,327-33o(1966)

(113) SWANK,R.L.,SEAMAN,G.,HISSEN,W.,LINO,L.
Physico-chemical changes in blood induced by trauma
Surg.Gynec.Obstet.123,251-259(1966)

(114) MARKLEY,K.,BOCANERA,M.,CHIAPPORI,M.,MORALES,G., JOHN,D. The influence of fluid therapy upon water and electrolyte equilibria and upon the circulation during the shock period in burned patients
Zentralorg.Ges.Chir.166,11(1961/62)

(115) STENBERG Studies of the liver function in experimental burns
Zentralorg.Ges.Chir.168,219(1962)

(116) BIRKE,G.,LILJEDAHL,S.O.,PLANTIOS,L.O.
Albumin catabolism in burns and following surgical procedures
Zentralorg.Ges.Chir.162,7(196o/61)

(117) EYSELL,K. Zur Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit
Med.Welt 1963,2379-2382

(118) wie (6)

(119) SCHUMACHER
zit.n. (6)

(12o) wie (6)

(121) WILMS
zit.n.TAPPEINER,J. Moderne Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit
Wien.klin.Wschr.67,34,619-623(1955)

(122) SCHÜRMANN
zit.n.BÜCHNER,F.
Lehrb.Allg,Pathologie
Urban-Schwarzenberg,München-Berlin 1956

(123) EPPINGER,H. Permeabilitätspathologie
Springer-Verlag Wien 1949

(124) RÖSSLE,R. Allergie und Pathergie
Allg.Hom.Z.1933,181,312

(125) HARTENBACH,W.,BORST,H. Erste Hilfe und Allgemeinbehandlung bei schweren Verbrennungen
Zentralorg.Ges.Chir.17o,126(1962/63)

(126) SCHUBOTHE,H.
in HEILMEYER,L.
Lehrb.inn.Med.
Springer Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg
1961

(127) wie (115)

(128) HEGEMANN,G.
in HELLNER'NIESSEN'VOSSCHULTE
Lehrb.d.Chir.
Thieme Verlag,Stuttgart 1964

(129) RICKMERS
zit.n.(128)

(13o) wie (117)

(131) wie (6)

(132) BERNSTEIN
zit.n.(7)

(133) zit.n.(7)

(134) RAKER,J.W.,ROVITT,R.L. The acute red blood cell destruction following severe thermal trauma in dogs
Surg.Gynec.Obstet.98,2,169-176(1954)

(135) HILGENFELDT,O. Behandlung und pathogenetische Grundlagen der Verbrennung
Erg.Chir.Orthop.29,1o2-11o(1936)

(135_A) DUESBERG,R. Zur Physiologie und Pathologie des Hämoglobinstoffwechsels
Dtsch.Arch.Klin.Med.195,371-387(1949)

(136) ROSENTHAL,A.
zit.n.(7)

(137) EWIG
Vortrag.Ges.f.Kreislaufforschg.1938
zit.n.STÖR,O. Verbrennungskrankheit und ihre Behandlung
Ferd.Enke Verlag 1952

(138) HEILMEYER,L.,BECKMANN,H.
Handb.inn.Med.:Blut und -krankheiten
Bd.2,Springer Verlag,Berl.-Göttg.-Heidelbg. 1951

(139) SCHILLING,V. Blut und Trauma
Gustav Fischer,Jena 1932

(14o) PFEIFFER,H. Allgemeine und experimentelle Pathologie
Urban-Schwarzenberg,Berlin-Wien 1924,31 ff.

(141) ZINCK,K.H.
Pathologische Anatomie der Verbrennung
Veröffentlichung aus der Konstitutions- und Wehrpathologie 1o,1(194o)

(142) wie (129)

(143) wie (6)

(144) KOSLOWSKI,L. Anwendung von Trasylol bei Verbrennungen
Neue Aspekte der TrasyloI-Therapie
Ber.über int.Sympos.München 11.11.1968
F.K.Schattauer Verlag,Stuttgart-New York 1969

(145) STUCKE,K. Zur Pankreasfermentbehandlung schwerer Verbrennungen
Chirurg 25,7,289-294(1954)

(146) wie (14o)

(147) RISAK,E.
zit.n.(7)

(148) BUND,C.C.,GREEN,R.W.,TAYLOR,L.,LEVENSON,ST.M.
Verbrennungen
Dtsch.med.Wschr.72,26(1947)

(148$_A$) KLUGE Zur modernen Behandlung der Verbrennungskrankheit bei Kindern im Kreiskrankenhaus
Zentralorg.Ges.Chir. 169,219(1962)

(149) wie (114)

(150) wie (117)

(151) STÖR,O. Die Verbrennungskrankheit und ihre Behandlung
Vortrg.a.d.prakt.Chir.36.Heft
Ferd.Enke Verlag,Stuttgart 1952

(152) EDEN,R.,HERRMANN,E. Wirkung der bei der Verbrennung enstehenden giftigen Abbauprodukte
Langenb.Arch.u.Dtsch.Z.Chir.194,303(1926)

(153) CHAMBERS u.ZWEIFACH
zit.n.REIN,H.u.SCHNEIDER,M.
Physiologie des Menschen
Springer Verlag,Berl.-Göttg.-Heidelbg. 1960

(154) KUSCHINSKY,G. Lehrbuch d.Pharmakologie
Thieme Verlag,Stuttgart 1966

(155) HÜNER zit.n.GADZALY,D. Zur Chirurgie der verbrannten Hand
Unfallheilk.71,4,159-169(1968)

(156) HARTEL,W.,SCHÜLKE,H. Darf man die Infusionsmenge bei schweren Verbrennungen vermindern, wenn man hohe Dosen Calcistin zuführt?
Langenb.Arch.u.Klin.Chir.313,734-737(1965)

(157) KOSLOWSKI,L. Die Verbrennungskrankheit
Dtsch.med.Wschr.88,233(1963)

(158) SCHREUS,TH. Fortschritte in der Behandlung schwerer Verbrennungen
Aesth.Med.9,14(1960)

Fortschritte in der Behandlung und Nachbehandlung schwerer Verbrennungen
Dtsch.med.Wschr.86,340(1961)

Histaminase bei schweren Verbrennungen
Berufsdermatosen 7,158-159(1959)

Therapie schwerer Verbrennungen
Derm.Wschr.141,82(1960)

(157) KÖPP,F.H. Beitrag zur Allgemeinbehandlung von Verbrennungen
Mediz.127,(1956)
Med.Mschr.10,596(1956)

(159) CODE
zit.n.HARTEL,W.,SCHÜLKE,K.
Die Kreislaufvolumenwirkung von Calcistin bei schweren Verbrennungen
Med.Klin.61,552-554(1966)

(160) wie (157)

(161) TRUCKENBRODT,H. Erfahrungen über Verbrühungen und Verbrennungen bei Kindern
Kinderheilk.111,222(1963)

(162) TRUCKENBRODT,H. Behandlung von Verbrühungen und Verbrennungen bei Kindern
Pädiatr.Praxis5,605-611(1966)

(163) wie (125)

(164) wie (157)

(165) wie (117)

(166) JAEGER,F. Behandlung von Verbrennungen
Sonderdruck n.Vortrg.a.d.Unfallchirurg. Tagung i.Tübingen am 7./8.3.1958

(167) DEMOLE,V.,REINERT,M. in
(168) PULVER,R. Heparinoide,Chemie und tierexperimentelle Prüfung
Chemother.3,388-414(1961)

(169) BELLER,F.K. Thrombosis a.Anticoag.Therapy
Verlag Livingstone,London,Sympos.Dundee 1960

(170) GOOSENS,N. Thrombose und Embolie
Ref.I.Int.Tag.,Verlag B.Schwabe,Basel 1954

(171) WILHELMI,G. Vergleichende Untersuchung über die Wirkung von Irgapyrin sowie Kortison und ACTH bei experimentellen Arthritiden
Prax.40,798-804(1951)

(172) WALTON,W.,RICKETTS,C.R. Blood anticoagulants
(173) with special reference to dextran sulphate
Chemistry and Industry(London)1952,869-871

(174) HILDEBRANDT,G.
zit.n.PULVER,R.,MONTIGEL,C.,HERRMANN,B.
Über einen neuen Polyschwefelsäureester mit heparinähnlicher Wirkung
Arzneim.Forschg.13,194-198(1963)

(175) HÖRDER,M.H.
zit.n.(174)

(176) PULVER,R. Über den Wirkungsmechanismus der Heparinoide
Arzneim.Forschg.12,582-585(1962)

(177) MARX,R.,BAYERLE,H.
zit.n.(168)

(178) COOPLEY,A. Thrombose und Embolie
Ref.I.Int.Tag.,B.Schwabe,Basel 1954,216

(179) wie (168)

(180) JOHANSSON,ST.A. Heparin and thrombocytopenia in experimental burn injuries
Zentralorg.Ges.Chir.169,126(1962)

(181) PSCHYREMBEL,W.
Klin.Wörterbuch
Verlag Walter De Gruyter&Co.Berlin 1959

(182) ZAHIR,M. Anticoagulans and experimental wound healing
Brit.J.Exp.Path.46,623-629(1965)

(183) wie (111)

(184) LARSON,D.L. Closure of the burn wound(Sympos.)
J.Trauma(Baltimore)5,254-256(1965)

(185) BERGENTZ,S.E.,GELIN,L.E.,ISAKSSON,I. JOHANSON,B.,OLSON,S. A report on a burn catastrophy
Zentralorg.Ges.Chir.187,(1965)

(186) ARTURSON,G.,WALLENIUS,G. Hypercogulability of blood after burn trauma in rats.A preliminary report
Act.Chir.Scand.128,34o-345(1964)

(187) nach SCHELLENBERG,H.
Über die Wirkung von Phenylbutazon,seinen Metaboliten und verwandten Verbindungen auf die Gewebekultur
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Path.Pharm. 242,1,1-11(1961)

(188) KUZELL,W.C.,SCHAFFARZICK,R.W.,BROWN,B., MANKLE,E.H. Phenylbutazon in rheumatoid arthritis and gout
J.Amer.Ass.149,729(1952)

(189) HAZLETON,L.W.,HOLLAND,E.G.,TUSING,T.W. Acute and chronic toxicity of butazolidin
J.Pharm.Exp.Ther.1o9,387(1953)

(19o) WILHELMI,G. Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin,einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe
Schweiz.Med.Wschr.79,577(1949)

(191) WILHELMI,G. Action des antiphlogistiques sur la régeneration et sur la croissance de différentes tumeurs chez l'animal
G.Ital.Chemother.1,111(1954)

(19o) WILHELMI,G. Über den Einfluß antiphlogistisch wirkender Pharmaka auf den Regenerationsvorgang bei Planaria gonocephala und Amblyostoma mexicanum
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Exp.Path.Pharm. 218,1o1(1953)

(192) FREEDLANDER,B.L.,FURST,J. Effect of substituted hydrazines and related compounds on myeloid mouse leukemia C-1498
Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.)81,638(1952)

(193) STERN,P.,MISIRLIJA,A. Untersuchung antileukaemischer Substanzen an der Hühnerleukose
Experientia(BaseI)11,26(1955)

(194) HEILMEYER,L.,HARWERTH,H.G.,DOXIE,J.,KRAUSS,R. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Butazolidin und seine Anwendung bei Leukaemien,neoplastischen Prozessen und Lymphogranulomatosen
Arzneim.Forschg.3,161(1953)

(195) WILHELMI,G. Untersuchungen zur Frage einer cytostatischen Wirkung der Antipyretika an Hand von Entwicklungstests
Publ.Staz.Zool.Napoli 3o,168(1957)

(196) WILHELMI,G. Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von 1,2-DiphenyI-3,5-Dioxo-4N-Butylpyrazolidin
Arzneim.Forschg.1o,129(196o)

(197) wie (196)

(198) YÜ,T.F.,PATON,B.G.,BURNS,J.J. Relationship between phenylbutazon analogues
Nature Vol.182(1958)N.4643,P.1162-1163

(199) WUNDERLY,CH. Die Bindung des Antiphlogistikums p-Hydroxyphenylbutazon an die Serumproteine
Arzneim.Forschg.1o,91o-911(196o)

(198) O'REILLY,T.J. zit.n.
RECHENBERG,H.K.,HERRMANN,B. Untersuchungen über die Resorption des Antiphlogistikums G 272o2(Tanderil)
Schweiz.Med.Wschr.91,13,4o3-4o5(1961)

(2oo) MENKIN,V. Biochemical mechanism in inflammation,2nd Edition,Springfield/Illinois 1956

(2o1) FRUNDER,H. The mechanism of inflammation ed by Jasmin,G.A.,Robert,A. Act.Inc.Montreal/Canada 1953

(2o2) WALLENFELS,K.,SUND,H. Zum Wirkungsmechanismus des 3,5-Dioxo-1,2-Diphenyl-4N-Butylpyrazolidins Arzneim.Forschg.9,81-89(1959)

(2o3) BUCHER,O. Die Wirkung von Butazolidin auf Bindegewebekulturen in vitro Schweiz.Med.Wschr.85,538(1955)

(2o4) wie (194)

(2o5) KUZELL,W.C. Aspects cliniques et physiologiques de la phenylbutazon Semaine des hopitaux de Paris 29,N.8o,4243 (1953)

(2o6) GAUDIN,G. wie (2o5)

(2o7) KLOTZ,I.M. Slow intramolecular changes in copper complexes of serum albumin J.Amer.Chem.Soc.Gast.Vol.77,1919-1924(1955)

(2o8) HOLTZER,H.,ULRICH,B. pH-Abhängigkeit der Wirkung von Butazolidin und Tanderil Z.Klin.Chem.2,5,157-158(1964)

(2o9) KERSTEN,H,STAUDINGER,H.J. Biochemische Unter-
(21o) suchungen zur Butazolidinwirkung Rheumaforschg.16,259(1957)

STAUDINGER,H.J. Grundlage und Praxis der Behandlung mit Kortikosteroiden Klin.Wschr.35,897-898(1957)

(211) BRUNIUS,U.,ZEDERFELDT,B. Effects of anti-inflammatory treatment on wound healing Act.Chir.Scand.129,462-469(1965)

(212) wie (154)

(213) TONUTTI,E. in (214)

(214) HENI,F.,MAST,H.,GRUNER,P. Ablauf einer lokalen Verbrennung bei normalen,nebennierenrindenlosen.hypothyreoten und hypophysenlosen weißen Ratten
Ges.Exp.Med.119,361-372(1952)

(215) REHN,J.,WHITELAW,M.J. Lokale Behandlung von leichten Verbrennungen mit Kortisonsalbe
Med.1953,388

REHN,J. Chirurgische Gesichtspunkte bei der Verwendung von ACTH und Kortison
Orthop.Grenzgeb.82,494(1952)

SCHAUTZ in GÄDEKE,R. Therapeutische Hinweise zur Förderung einer kosmetisch befriedigenden Abheilung thermischer Läsionen
Münch.Med.Wschr.100,37,1388-1390(1958)

(216) LÖWE,H. Das Kollagen und seine Beeinflussung der Synthese und Strukturierung durch Kortisonderivate
Dtsch.Ges.Wes.21,1279-1284(1966)

(217) LICHTLEN,P. Die Wirkung von Kortisol,Kortison und Prednisolon am normalen und am nebennierenlosen Hund unter Kochsalz-und Wasserbelastung
Act.Endocrin.27,1-35(1958)

(218) GAUNT,R.,LLOYD,CH.,CHART,J.J. Effect of new adrenal steroids on electrolyte and water excretion
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.Vol.91(1956)73-75

(219) BOCK,H.E. Langzeittherapie mit Kortikoiden
Ärztl.Fortbildg.15,4,165-173(1965)

(220) WILBRANDT,W. Über die Wirkung von Kortikosteroiden und anderen entzündungshemmenden Stoffen
Schweiz.Med.Wschr.96,35,1136-1144(1966)

(221) LEWIS,G.P. in
The acute inflammatory response
hrsg.v.W.Spector

(222) HÜBENER,H.J.,STAIB,W.H. Biochemie der NNR-Hormone.Biochemie und Klinik
Thieme Verlag,Stuttgart 1965

(223) KARNOFSKY,D.A.,RIDGWAY,L.P.,PATTERSEN,P.A. in HOFFMEISTER,W. Kortikoidtherapie,Wirkungen und Nebenwirkungen
Therapiewoche 17,47,1899-19o6(1967)

(224) HOFFMEISTER,W.
wie (223)

(225) SCHAYER,R.E. Histamine,Ciba foundation symposion
Little Brown Comp.,Boston 1956

(226) FORSHAM,P.H. The adrenal gland
Ciba "Clinical Symposia"vol.15,1(1963)

(227) wie (224)

(228) DISCHERL,W. Über die Einwirkungen von Steroidhormonen auf Gewebsstoffwechsel und Fermente
Ergeb.Phys.Hist.Chem.Exp.Pharm.(Heidelberg) 48,112-129(1955)

(229) wie (226)

(23o) SIEGENTHALER,W.,ISLER,T.
Kortison und thromboembolische Komplikationen
Thromb.Diath.Haem.3,625(1925)

(231) LINDNER,J. Aktuelle Probleme der Wundheilung
Dtsch.Med.J.17,18,515-526(1966)

(232) BERRES,H.H.,POLEMANN,G. Experimenteller Beitrag zur Kortisonwirkung auf die Epidermis
Haut-und Geschlechtskrkh.14,194-2oo(1953)

(233) KOVAC,W.,LINDNER,A.,RUDAS,B. Histologische Untersuchungen über den Einfluß von Hydrokortison,Phenylbutazon,Natriumsalycylat auf die Bildung reparativen Granulationsgewebes
Arch.Int.Pharmacodyn.1966,164,No.1

(234) PERÄSALO,O.,WILJASALO,M.A.,WILJASALO,S.
Beitrag zum Einfluß von Hormonen auf die Wundheilung
Ann.Chir.Gynaec.Fenn.42,3(1953)

(235) KÖHLER,V.,SCHARF,J. Die Wirkung lokaler Anwendung von Kortison,Adrenokortikotropin und Desoxykortikosteron auf die Epithelregeneration der Kaninchenhornhaut nach mechanisch gesetzter Erosion
KIin.Wschr.29,17/18,324-325(1951)

(236) TAUBERT,G. Pathophysiologische und therapeutische Probleme der Verbrennungskrankheit
Dtsch.Ges.Wes.18,1573-1582(1963)

(235_A) BERGENTZ,S.E.,GELIN,L.E.,ISAKSSON,I.,JOHANSSON B.,OLSON,S. A report on a burn catastrophy
Zentralorg.Ges.Chir.187(1965)

(237) KRAUT,H.,FREY,E.K.,WERLE,E. in
TRAUTSCHOLD,I.,WERLE,E.,FRITZ,H.
Zur Biochemie des Trasylol
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Ber.ü.Int.Sympos.i.Große Ledder 29./3o.3.1965
F.K.Schattauer Verlag,3

(238) MARX,R. Thrombose
Dtsch.Med.Wschr.83,2o62(1958)

(239) TRAUTSCHOLD,I.,WERLE,E.,FRITZ,H.
wie (237)

(241) KALLER,H. in
HENKEL,K.,SCHÖN,H.
Pathogenese,Diagnostik,Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas
Schattauer Verlag,Stuttgart 1964

(242) TRAUTSCHOLD,I.,WERLE,E.,HAENDLE,H.,SEBENING,H.
in (241) S.289

(243) WERLE,E.,TAUBER,K.,HARTENBACH,W.,FORELL,M.M.
Zur Frage der Therapie der Pankreatitis
Münch.Med.Wschr.1oo,1265(1958)

(244) TRAUTSCHOLD,I.,WERLE,E.,FRITZ,H.
Zur Biochemie des Trasylol
wie (237),S.17

(245) WERLE,E. Zur Biochemie des Trasylol
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.München 11.11.1968
Schattauer Verlag,S.49,5o,55

(246) DINIZ,C.R.,CARVALHO,I.F., zit.n.
HERRMANN,E. Mechanismus der Kininbildung
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Sympos.i.Große Ledder 1965,S.129

(247) HABERLAND,G.L. Einleitende Bemerkungen zu
den Grundlagen der Trasylol-Therapie
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.Bad Godesberg März 1967
Schattauer Verlag,S.3/4

(248) GREEF wie (237)

(249) MEYER wie (237)

(25o) HABERMANN,E. Probleme der Pathophysiologie
des Kininsystems
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.München 1968
Schattauer Verlag,S.44

(251) KALLER,H. zit.n.(237)

(252) KALLER,H. Pharmakologie des Trasylol
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.Bad Godesberg März 1967

(253) WERLE,E. Zur Biochemie des Trasylol
wie (245)

(254) MATIS,P. Wirkungen von Trasylol auf Blutgerinnung und Wundheilung
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.Bad Godesberg 1967
Schattauer Verlag,S.32,33,36,37

(255) ROHEN,J.W.,CASTENHOLZ,A. Morphologische Grundlagen der Zirkulation und Permeabilität im Bereich der Endstrombahn
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.München 1968
Schattauer Verlag,S.1

(256) LASCH,H.G. Schock,Hämostase und Mikrozirkulation
Neue Aspekte der Trasylol-Therapie
Int.Sympos.München 1968
Schattauer Verlag,S.36

(257) FUERSTENBERG,H.S. Immunelektrophoretische Untersuchung bei der Verbrennungskrankheit
Brun's Beitr.Klin.Chir.212,481-486(1966)

(258) HÜNER,H. Autointoxikation und Autoimmunisation ein Beitrag zur Problematik der Verbrennungskrankheit
Chir.36,3,99-1o3(1965)

(259) KÖPP,F.H. Erste Hilfe am Unfallort und in der Klinik bei thermischen Verbrennungen
Intern.Prax.6,127-136(1966)

(26o) KOSLOWSKI,L. Ist eine Behandlung mit Rekonvaleszentenserum bei Verbrennungen aussichtsreich?
UnfallheiIk.75,165-169(1963)

(261) TAUBERT,G. Pathophysiologische und therapeutische Probleme der Verbrennungskrankheit
Dtsch.Ges.Wesen 18,1573-1582(1963)

(262) SCHMIDT-Tintemann,U. Die Behandlung der frischen Verbrennung
Chir.34,2,87(1963)

(263) EYSELL,K. Zur Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit
Med.Welt 1963,2379-2382

(264) HAINZL,H. Verbrennung großer Hautgebiete
Zentralorg.Ges.Chir.17o,(1962/63)12o

(265) SIMONART,A. Etude experimentale de la toxémie des brulés
Zentralorg.Ges.Chir.156,223(1961/62)

(266) FUERSTENBERG,H.S. Zur Frage der Pathophysiologie in der Behandlung des Hitzeschadens
Zentralorg.Ges.Chir.166,223(1961/62)

(267) HAMPERL,H. Lehrbuch der allg.Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer Verlag,Berl.-Heidelbg.-New York 1965

(268) HÜGIN zit.n.(267)

(269) HERRMANN,M. Auswirkungen sofortiger Kühlung der Haut nach Verbrühung auf das Fermentverhalten von Niere und Leber
Histochem.(Berlin)7,191-196(1966)

(270) BARON,H. Temperatur im Wund-und Hautbereich im Lichte der experimentellen Chirurgie unter Berücksichtigung von Kühlfarben
Langenb.Arch.Klin.Chir.313,685-690(1965)

(271) BÜRKLE DE LA CAMP,H. Betrachtungen zur örtlichen Behandlung der Verbrennungsschäden
Langenb.Arch.Klin.Chir.311,157-164(1965)

(272) JOHANSON,H.A. An almost total body burn treated with hypothermia
Brit.J.Plast.Surg.18,151-152(1952)

(273) HÜNER,H. Autointoxikation und Autoimmunisation,ein Beitrag zur Problematik der Verbrennungskrankheit
Chir.36,3,99-103(1965)

L e b e n s l a u f

Am 23.12.1940 wurde ich, Jochem Barckow, als Sohn des Korvettenkapitäns Klaus Barckow und seiner Ehefrau Gisela Barckow, geb. Rohns in Wesermünde geboren. Vom Sommer 1947 bis zum Frühjahr 1953 besuchte ich die Volksschule in Bremen. Nach bestandener Aufnahmeprüfung wurde ich Schüler des Alten Gymnasiums zu Bremen. Nach Ablegen der Reifeprüfung an dieser Schule und der Ableistung meines Wehrdienstes begann ich im Mai 1962 an der Albert-Ludwig Universität in Freiburg/Brsg. das Medizinstudium. Im Mai 1968 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen.